

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Fakultät für Chemie der
Ludwig-Maximilians-Universität München

**Verbesserte Darstellung hochfunktionalisierter Zinkorganyle durch
direkte Zink-Insertion und deren Anwendung in der Negishi- Kreuzkupplung**

von

Vladimir Malakhov

aus Moskau (Russland)

München

2010

Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 13 Abs. 3 bzw. 4 der Promotionsordnung vom 29. Januar 1998 (in der Fassung der vierten Änderungssatzung vom 26. November 2004) von Professor Dr. Paul Knochel betreut.

Ehrenwörtliche Versicherung

Diese Dissertation wurde selbständig, ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, den 28. Oktober 2010

(Vladimir Malakhov)

Dissertation eingereicht am 05. November 2010

1. Gutachter: Prof. Dr. Paul Knochel
2. Gutachter: Prof. Dr. Manfred Heuschmann

Mündliche Prüfung: am 17. Dezember 2010

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Juni 2005 bis Juni 2010 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Paul Knochel am Department Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München.



Herrn Prof. Dr. Paul Knochel danke ich vor allem für die mir gegebene Gelegenheit, eine Doktorarbeit zu machen, sowie für die sehr interessante Themenstellung, und die stetige Diskussionsbereitschaft.

Herrn Prof. Dr. Manfred Heuschmann danke ich für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens.

Den Herren Professoren Dr. Konstatin Karaghiosoff, Dr. Heinz Langhals, Dr. Hans Rudolf Pfändler und Dr. Rudolf Knorr möchte ich für die Teilnahme am Dissertationskolloquium danken.

Herren Dr. Marcel Kienle, Dipl.-Chem. Benjamin Haag und Dipl.-Chem. Tobias Thaler danke ich herzlich für das sorgfältige Korrekturlesen der vorliegenden Arbeit.

Allen jetzigen und ehemaligen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Knochel möchte ich meinen aufrichtigen Dank aussprechen. Alle von Euch haben mich in meiner Arbeit immer unterstützt, was für die Vorbereitung meiner Dissertation unentbehrlich war. Ich hätte gerne jeden von Euch namentlich erwähnt, was aber hier nicht möglich ist, deswegen wende ich mich einfach an alle Mitarbeiter, die in der Arbeitsgruppe Knochel tätig waren.

Frau Renate Schröder und Frau Yulia Tsvik gilt mein Dank für die wertvolle Unterstützung bei organisatorischen Aufgaben bzw. Laborarbeiten. Mein besonderer Dank gilt meiner Diplomandin Frau Milica (Mica) Jaric (Gvozdenac), die einen großen Beitrag zu dieser Arbeit geleistet hat. Herrn Fleet Commander *alias* Simon Matthe gilt ein ganz spezieller Dank!

Ich danke auch den Damen und Herren der Analytischen Abteilung des Departments Chemie der LMU München.

Im Rahmen dieser Arbeit sind folgende Veröffentlichungen entstanden:

1. A. Krasovskiy; V. Malakhov; A. Gavryushin; P. Knochel. Efficient synthesis of functionalized organozinc compounds by the direct insertion of zinc into organic iodides and bromides. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 6040-6044.
2. D. Soorukram; N. Boudet; V. Malakhov; P. Knochel. Preparation of polyfunctionalized 2,6-dimethoxypyrimidine derivatives *via* chemo- and regioselective direct zinc insertion. *Synthesis* **2007**, 3915-3922.
3. P. Knochel; A. Gavryushin; V. Malakhov; A. Krasovskiy. Improved process for preparation of organometallic compounds by direct metalation of organic derivatives with metals in presence of lithium salts. *Ger. Offen.* **2007**, 14pp.
Lizensiert bei BASF AG am 02.04.2009 und bei Chemetall GmbH am 17.12.2009.
4. S. Sase; M. Jaric; A. Metzger; V. Malakhov; P. Knochel. One-pot Negishi cross-coupling reactions of *in situ* generated zinc reagents with aryl chlorides, bromides, and triflates. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7380-7382.

Meiner Familie

*Das Erfinden ist kein Werk des logischen Denkens,
wenn auch sein Endprodukt an die logische Gestalt
gebunden ist.*

A. Einstein

Inhaltsverzeichnis

I. Abkürzungsverzeichnis	4
1. Theoretischer Teil.....	7
1.1 Einführung.....	9
1.2 Die Natur zinkorganischer Reagenzien.....	9
1.3 Klassifizierung zinkorganischer Reagenzien	11
1.4. Darstellung zinkorganischer Reagenzien.....	11
1.4.1. Direkte Insertion: oxidative Addition mittels Zink-Metall.....	11
1.4.2. Halogen-Metall-Austausch	14
1.4.3. Transmetallierung	15
1.4.4. Bor-Zink-Austausch.....	17
1.4.5 Metallierungsreaktionen mit Hilfe von Zink-Basen	19
1.5 Reaktionen zinkorganischer Verbindungen.....	22
2. Aufgabenstellung.....	24
3. Zusammenfassung und Ausblick.....	25
3.1 Zink-Insertion in Anwesenheit von LiCl	25
3.2 „Ein-Topf“-Negishi-Kreuzkupplung.....	26
4. Experimenteller Teil. Darstellung und Negishi-Kreuzkupplungsreaktionen funktionalisierter zinkorganischer Verbindungen.....	28
4.1 Efficient Synthesis of Functionalized Organozinc Compounds <i>via</i> the Direct Insertion of Zinc into Organic Iodides and Bromides. <i>Angew. Chem., Int.</i> <i>Ed.</i> 2006 , 45, 6040-6044.	29
Effiziente Synthese funktionalisierter zinkorganischer Verbindungen durch direkte Insertion von Zink in organische Bromide und Iodide	29
4.1.1 Experimenteller Teil	38
4.2 Preparation of Polyfunctionalized 2,6-Dimethoxypyrimidine Derivatives <i>via</i> Chemo- and Regioselective Direct Zinc Insertion. <i>Synthesis</i> 2007 , 3915- 3922.	57
Herstellung funktionalisierter 2,6-Dimethoxypyrimidin-Derivate über chemo- und regioselektive direkte Zink-Insertion	57
4.2.1 Experimenteller Teil	63
4.3 One-Pot Negishi Cross-Coupling Reactions of <i>in situ</i> Generated Zinc Reagents with Aryl Chlorides and Bromides. <i>J. Org. Chem.</i> 2008 , 73, 7380-7382.....	77
„Ein-Topf“-Negishi-Kreuzkupplungen von <i>in situ</i> erzeugten zinkorganischer Verbindungen mit Arylchloriden und -Bromiden	77
4.3.1 Experimenteller Teil	79
5. Allgemeine Bemerkungen zu den Experimenten	107
5.1 Vorbemerkungen.....	107

5.1.1 Analytik.....	107
5.1.2 Arbeitsmethoden	109
5.1.3 Reagenzien und Lösungsmitteln.....	109
5.1.4 Reinigungsverfahren	110
5.1.5 Vakuum.....	111
5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften.....	111
6. Anhang.....	115
6.1 Verfahren zur Synthese von Organoelementverbindungen <i>Ger. Offen.</i> 2007 , 14 pp.	116
6.2 Lebenslauf.....	132

I. Abkürzungsverzeichnis

Gängige Abkürzungen und SI-Einheiten wurden nach ihrer Definition verwendet. Folgende Tabellen zeigen alle besonderen Abkürzungen, die in dieser Arbeit Verwendung fanden.

Lösungsmittel

DCM	Dichlormethan
DMAC	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon
DMSO	Dimethylsulfoxid
EtOH	Ethanol
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
MeOH	Methanol
NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidinon
THF	Tetrahydrofuran
Tol	Toluol

Reagenzien

dba	Dibenzylidenaceton
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
TMSCl	Chlortrimethylsilan

Chemische Formeln

Ac	Acetyl
Ar	Aryl
Bu	Butyl
<i>c</i>	cyclo
Hal	Halogen
Hex	Hexyl
<i>i</i>	iso
Me	Methyl

<i>n</i>	normal
OTf	Triflat
OTos	Tosylat
Ph	Phenyl
Pr	Propyl
Py	Pyridin
R	wenn nicht genauer spezifiziert: Alkyl

Sonstiges

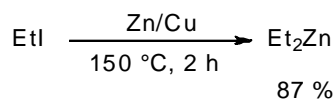
Äquiv.	(Mol)-Äquivalent
br	breit bei IR
d	Dublett bei NMR
DC	Dünnschichtchromatographie
FG	Funktionelle Gruppe
GC	Gaschromatographie
HPLC	Hochdruckflüssigkeitschromatographie (engl.: high pressure liquid chromatographie)
HR	Hochauflösung (engl.: high resolution)
IR	Infrarot
J	Kopplungskonstante
konz.	konzentriert
M	molar
m	Multiplett bei NMR, mittelstarkes Signal bei IR
MPV	Membranpumpenvakuum
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie (engl.: nuclear magnetic resonance)
ÖPV	Ölpumpenvakuum
q	Quartett bei NMR
s	Singulett bei NMR; starkes Signal bei IR
sept	Septett bei NMR
sext	Sextett bei NMR

Smp	Schmelzpunkt
T	Temperatur
t	Triplett bei NMR; Zeit
w	schwaches Signal bei IR (engl.: weak)

1. Theoretischer Teil

1.1 Einführung

Bereits 50 Jahre vor der bahnbrechenden Entdeckung der ersten magnesiumorganischen Verbindung durch den Nobelpreisträger Victor Grignard im Jahre 1900 war die erste zinkorganische Verbindung bekannt.¹ Im Jahre 1849 hatte Edward Frankland im Labor von Robert Bunsen in Marburg Diethylzink synthetisiert.² Dabei reagierte Ethyliodid mit Zink in Gegenwart von Kupfer in einer verschmolzenen Ampulle zu Diethylzink (Schema 1)



Schema 1 Darstellung von Diethylzink.

Zinkorganische Verbindungen fanden Verwendung in der organischen Synthese jedoch erst mehrere Jahre später, als die Addition von Zinkorganen an Carbonylverbindungen untersucht wurde (S. N. Reformatsky, 1887)³. Erst etwa 100 Jahre später wurde über die Cyclopropanierungsreaktion unter Verwendung von dem *in situ* generiertem Zink-Carbenoid berichtet.⁴

1.2 Die Natur zinkorganischer Reagenzien

Die chemische Reaktivität von zinkorganischen Verbindungen wird - wie bei den anderen metallorganischen Verbindungen - durch die Polarisierung der Kohlenstoff-Metall-Bindung bestimmt. Dieser Sachverhalt wurde bereits 1938 von G. Wittig erkannt.⁵ Je größer der Elektronegativitätsunterschied ist, desto höher die Polarität der Kohlenstoff-Metall-Bindung, desto größer auch die Nucleophilie des Reagenzes. Aus Schema 2 kann abgeleitet werden, dass

¹ V. Grignard, *Compt. Rend. Acad. Sci. Paris* **1900**, 130, 1322.

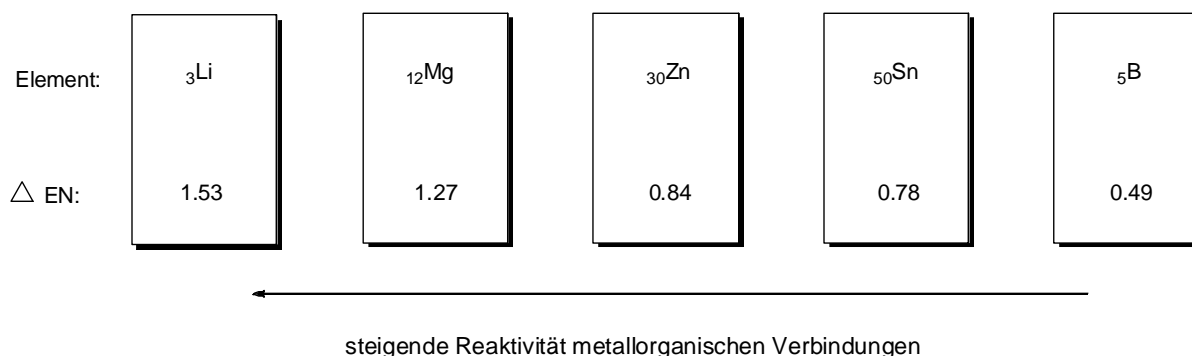
² E. Frankland, *Liebigs Ann. Chem.* **1849**, 71, 171 und 213.

³ S. Reformatsky, *Chem. Ber.* **1887**, 20, 1210.

⁴ H. E. Simmons, R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 5323.

⁵ G. Wittig, U. Pockels, H. Dröge, *Chem. Ber.* **1938**, 71, 1903.

mit steigendem Elektronegativitätsunterschied (Δ EN) auch eine Reaktivitätssteigerung des metallorganischen Reagenzes im Bezug auf seine Nukleophilie einhergeht.



Schema 2 Elektronegativitäten einiger metallorganischer Verbindungen nach Allred-Rochow-Skala.⁶

Die zinkorganischen Verbindungen nehmen hierbei eine Mittelstellung zwischen den reaktiven, und konfigurativ instabilen Lithium-organischen- bzw. Magnesium-organischen Verbindungen und den reaktionsträgen sowie von hohem kovalenten Bindungscharakter geprägten zinnorganischen- und bororganischen Verbindungen ein. Dies verleiht ihnen ihre charakteristischen und synthetisch interessanten Eigenschaften. So ist die relativ geringe Elektronegativitätsdifferenz zum Kohlenstoff (Δ EN = 0.84) zum einen für die hohe konfigurative Stabilität verantwortlich, zum anderen erlaubt sie, aufgrund der mit ihr einhergehenden geringeren Reaktivität gegenüber Elektrophilen, eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen, wie z. B. Estern, Nitrilen, Aldehyden oder Halogeniden. Dieser Reaktivitätsverlust kann allerdings durch Ummetallierung auf ein Übergangsmetall überwunden werden, so dass Reaktionen mit einer Vielzahl von funktionalisierten Elektrophilen möglich sind.^{7,8}

⁶ E. Negishi, *Organometallics in Organic Synthesis*, **Wiley**, New York, **1980**.

⁷ a) P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2117; b) P. Knochel, *Synlett* **1995**, 393; c) P. Knochel, J. J. Almerna Perea, P. Jones, *Tetrahedron* **1998**, 54, 8275.

⁸ P. Knochel, P. Jones, *Organozinc Reagents, A Practical Approach*, **Oxford University Press**, Oxford, **1999**.

1.3 Klassifizierung zinkorganischer Reagenzien

Zinkorganische Verbindungen können wie folgt klassifiziert werden:

- Zinkorganische Halogenide: $RZnX$
- Diorganozink-Verbindungen: R^1R^2Zn
- Zinkate: $(R^1)(R^2)(R^3)ZnMet$, wobei (Met) meistens Lithium oder Magnesium darstellt.

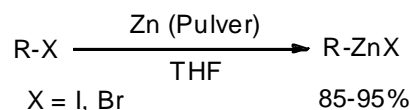
Diese lassen sich im allgemeinen wie folgt hinsichtlich ihrer Reaktivität ordnen:



1.4. Darstellung zinkorganischer Reagenzien

1.4.1. Direkte Insertion: oxidative Addition mittels Zink-Metall

Die direkte Insertion von Zink in organische Halogenide ist eine attraktive und einfache Methode zur Darstellung funktionalisierter Organozinkhalogenide. Diverse polare Flüssigkeiten wie z. B. DMAC, HMPA, DMF, DMSO oder DMPU sind dafür verwendbar. Jedoch stellt THF das gebräuchlichste und praktischste Solvent dar (Schema 3).⁹



Schema 3 Direkte Zink-Insertion.

Kommerziell erhältliches Zn-Pulver wird durch Zugabe von ca. 5 mol% 1,2-Dibromethan und ca. 1-2 mol% TMSCl aktiviert.^{10,11}

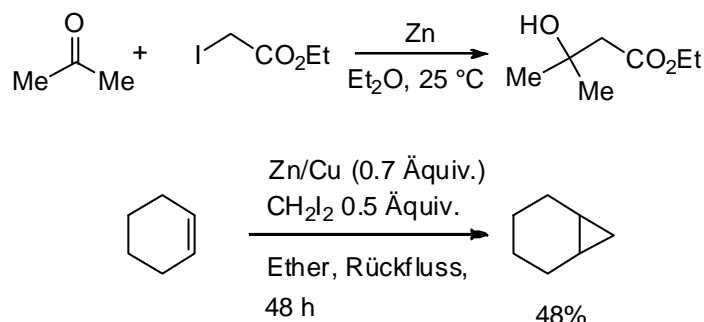
Eine Variation der direkten Zink-Insertion, wobei die *in situ* erzeugte Zink-Spezies gleich die Reaktion mit einem Elektrophil eingeht, findet besonders Anwendung in der organischen

⁹ R. Ikegami, A. Koresawa, T. Shibata, K. Takagi, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2195.

¹⁰ P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2390.

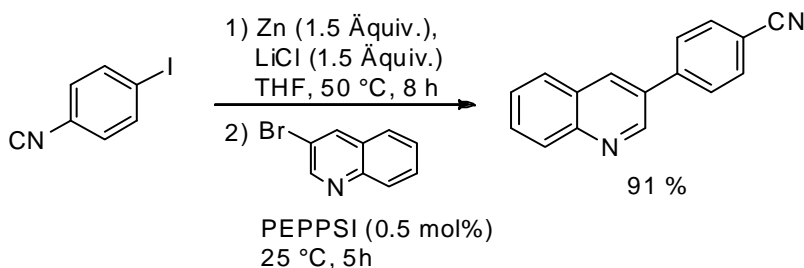
¹¹ I. Kazmierski, M. Bastienne, C. Gosmini, J.-M. Paris, J. Perichon, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 936.

Synthese. Solche Reaktionen sind unter den Namen Reformatsky-Reaktion und Simmons-Smith Cyclopropanierung bekannt (Schema 4)^{3,4}.



Schema 4 Reformatsky-Reaktion und Simmons-Smith Cyclopropanierung.

Knochel et al. haben gezeigt, dass eine Negishi-Kreuzkupplung ebenfalls im "Ein-Topf"-Verfahren möglich ist (Schema 5).¹²

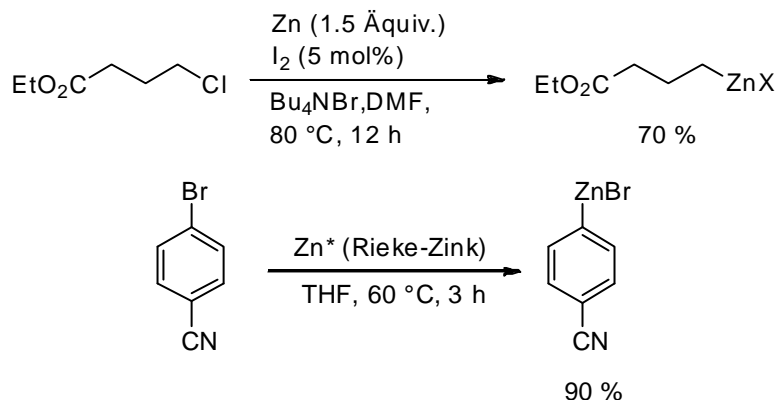


Schema 5 "Ein-Topf"-Verfahren einer Negishi-Kreuzkupplungs-Reaktion.

Die bereits erwähnte verminderte Reaktivität zinkorganischer Verbindungen birgt gleichzeitig ein weiteres Problem. Entsprechende zinkorganische Verbindungen sind schwierig aus den entsprechenden Arylchloriden oder Arylbromiden herzustellen. Obwohl die Zink-Insertion in Alkylbromide und sogar aktivierte Alkylchloride möglich ist, beispielsweise durch Iod-

¹² S. Sase, M. Jaric, A. Metzger, V. Malakhov, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7380.

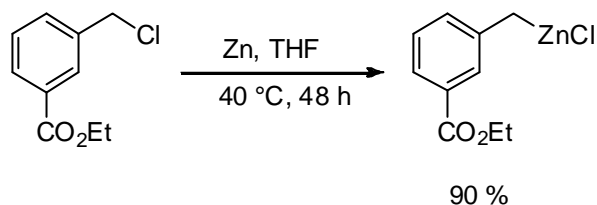
Katalyse,^{13,14} wird die Darstellung von Arylzinkverbindungen aus Aryliodiden bzw. Arylbromiden nur unter Verwendung von Rieke-Zink^{15,16} erreicht werden (Schema 6).



Schema 6 Direkte Zink-Insertion.

Die Verwendung von Rieke-Zink erm\u00f6glicht ebenfalls die Darstellung von Arylzinkreagenzien ausgehend von Arylbromiden anstelle der entsprechenden Iodide.¹⁷ Zinkchlorid wird mittels Lithiumnaphthalid zu hochreaktiven, sehr feinen Zinkpartikeln reduziert. Diese Zinkpartikel sind aufgrund der gro\u00dfen Oberfl\u00e4che besonders reaktiv. Bedingt durch die hohe Reaktivit\u00e4t toleriert Rieke-Zink jedoch wenige funktionelle Gruppen, und generiert somit unerw\u00fcnschte Nebenreaktionen. Ein weiterer Nachteil von Rieke-Zink ist neben dem hohen Preis, seine zeitlich abnehmende Aktivit\u00e4t. Daher sollte es am besten frisch dargestellt werden.

Benzyllische Bromide oder Chloride k\u00f6nnen leicht durch eine Insertion in die entsprechende Zink-Spezies \u00fcberf\u00fchrt werden (Schema 7).¹⁸



Schema 7 Darstellung von benzyllischen zinkorganischen Verbindungen.

¹³ C. Jubert, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5431.

¹⁴ *Organozinc Reagents*, Hrsg.: P. Knochel, P. Jones, **Oxford University press**, New York, **1999**.

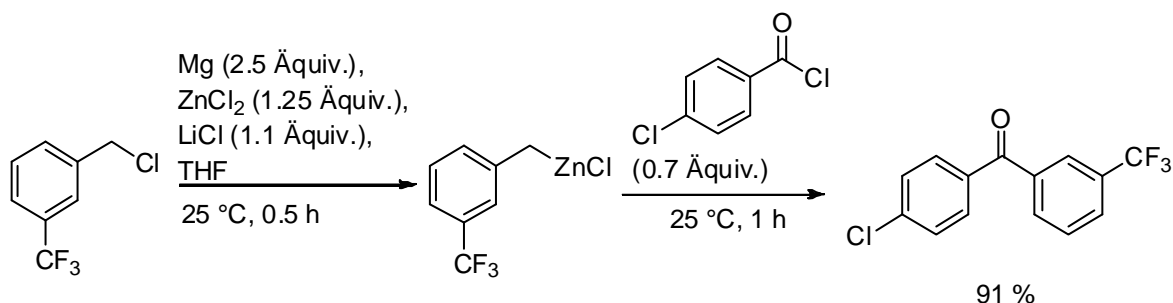
¹⁵ R. D. Rieke, P. T. Li, T. P. Burns, S. T. Uhm, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4323.

¹⁶ a) L. Zhu, R. M. Wehmeyer, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1445; b) R. D. Rieke, M. V. Hanson, J. D. Brown, Q. J. Niu, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2726; c) P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2390.

¹⁷ C. Berk, M. C. P. Yeh, N. Jeong, P. Knochel, *Organometallics* **1990**, 9, 3053.

¹⁸ C. E. Tucker, T. N. Majid, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3983.

Weitere Untersuchungen zur Herstellung von den synthetisch wichtigen, benzyliischen Zinkverbindungen¹⁹ führten zur Entwicklung von verbesserten und effizienteren Methoden. Die Reaktion von hochfunktionalisierten, benzyliischen Chloriden mit Magnesium in Anwesenheit von Zinkchlorid und Lithiumchlorid in THF führt durch die *in situ* generierte Magnesiumorganische Verbindung zu den entsprechenden zinkorganischen Verbindungen, die mit verschiedenen Elektrophilen abgefangen werden können (Schema 8):²⁰



Schema 8 Darstellung von benzyliischen Zink-organischen Verbindung durch eine direkte Magnesium-Insertion in Anwesenheit von ZnCl₂ sowie LiCl und anschließendes Abfangreaktion mit einem Säurechlorid.

1.4.2. Halogen-Metall-Austausch

Ein weiteres Verfahren, um metallorganische Verbindungen herzustellen, ist der Halogen-Metall-Austausch. Dieser wurde von G. Wittig und H. Gilman entdeckt und erstmals im Jahre 1938 in Form des Brom-Lithium-Austauschs beschrieben.^{5,21} Diese neu entdeckte Reaktion wurde intensiv untersucht,²² wobei gezeigt wurde, dass eine Vielzahl funktioneller Gruppen in aromatischen Lithiumreagenzien toleriert werden, wenn diese bei tiefen Temperaturen (≤ -100 °C) generiert werden. Die tiefen Temperaturen, welche für die Herstellung funktionalisierter Lithiumorganyle wichtig sind, schränken ihre Anwendbarkeit allerdings stark ein. Diorganozink-Verbindungen können ebenfalls durch Halogen-Metall-Austausch^{23,24,25} dargestellt werden (I/Zn-Austausch, Schema 9):

¹⁹ A. Metzger, M. A. Schade, P. Knochel. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1107.

²⁰ A. Metzger, F. M. Piller, P. Knochel, *Chem. Comm.* **2008**, *44*, 5824.

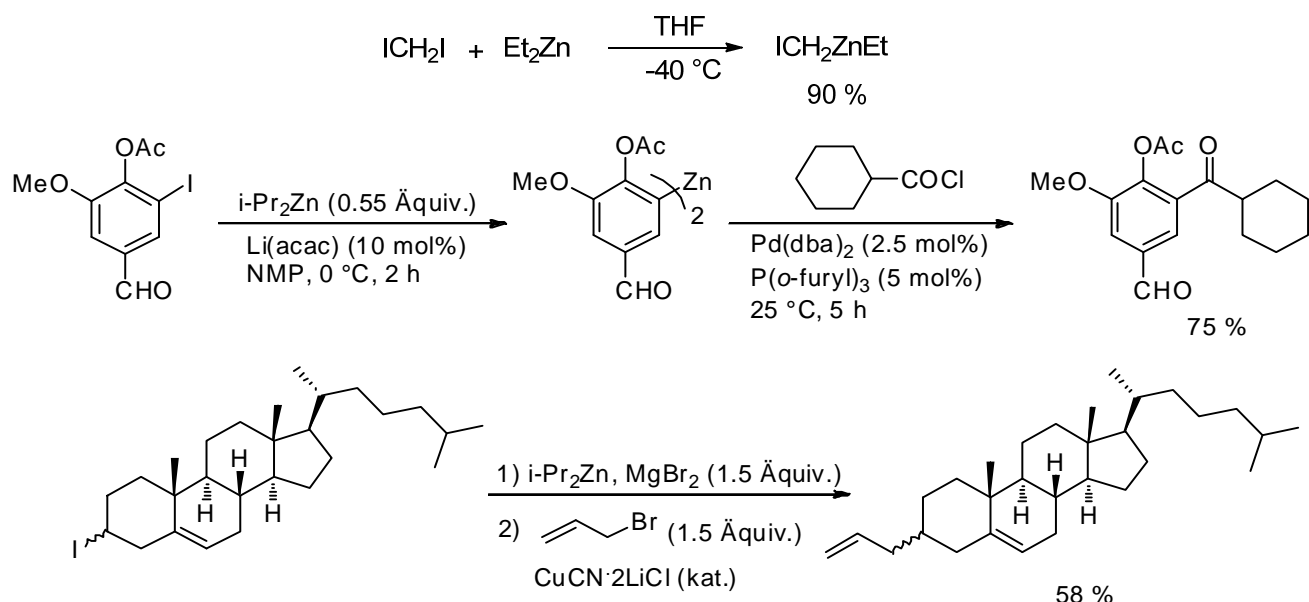
²¹ H. Gilman, A. L. Jacoby, *J. Org. Chem.* **1938**, *3*, 108.

²² R. G. Jones, H. Gilman. *Organic Reactions*, R. Adams (Hrsg.), **Wiley**: New York, **1951**, *6*, 339.

²³ M. J. Rozema, A. Sidduri, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1956.

²⁴ F. F. Kneisel, M. Dochnahl, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1017.

²⁵ L. Micouin, P. Knochel, *Synlett* **1997**, 327.



Schema 9 Iod-Zink-Austausch.

Der Iod-Zink-Austausch kann im Vergleich zu Br/Li-Austausch bei höheren Temperaturen durchgeführt werden. Das vereinfacht und vergünstigt die Anwendung dieser Reaktion, da keine spezielle Ausstattung für die Temperierung notwendig ist. Außerdem können bei einem Iod-Zink-Austausch hochfunktionalisierte Diorganozink-Verbindungen hergestellt werden, die z. B. Aldehyd-Funktionen tragen.

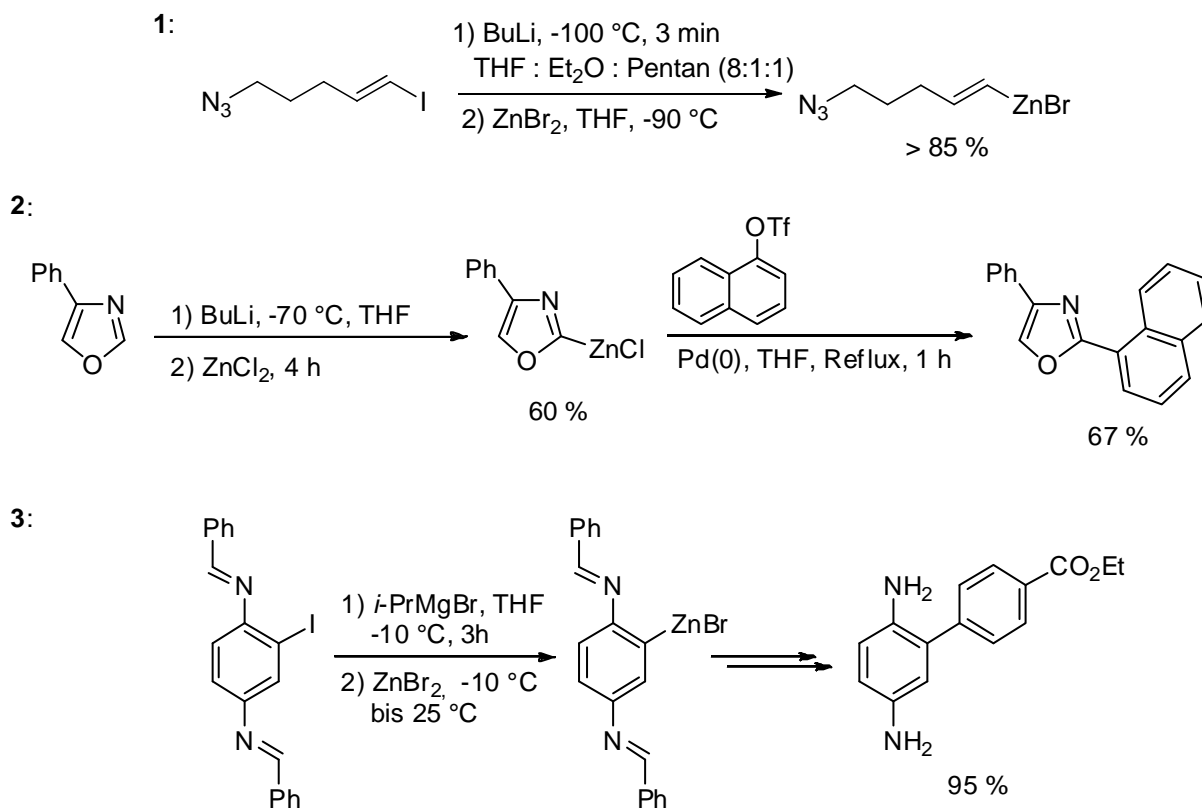
1.4.3. Transmetallierung

Zinkorganische Verbindungen können gleichfalls durch Transmetallierung, z.B. ausgehend von Li- oder Mg-Verbindungen dargestellt werden (Schema 10). Hierbei können verschiedene Synthesestrategien angewendet werden: (1) Halogen-Lithium-Austausch, gefolgt von der Transmetallierung mit ZnX_2 ,²⁶ (2) Metallierung durch C-H-Aktivierung (Deprotonierung) mit Hilfe von *n*-Butyllithium und anschließender Transmetallierung mit ZnX_2 ,²⁷ (3) Iod-Magnesium-Austausch mit anschließender Transmetallierung mit ZnX_2 :²⁸

²⁶ *Preparation and Applications of Functionalized Organozinc Compounds*, P. Knochel, N. Millot, A. L. Rodriguez, C. E. Tucker, **Wiley**: New York, **2004**.

²⁷ B. A. Anderson, N. K. Harn, *Synthesis* **1996**, 583.

²⁸ A. E. Jensen, P. Knochel, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 122.



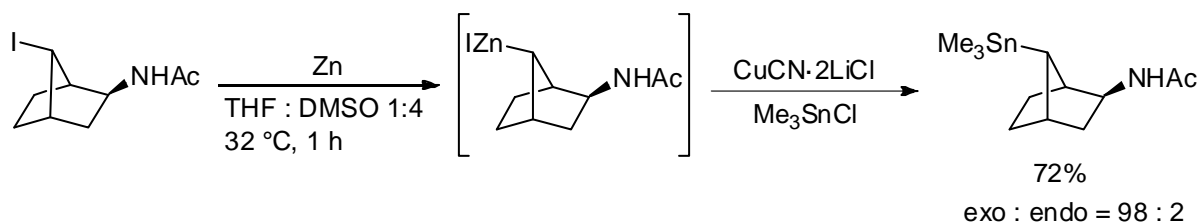
Schema 10 Darstellung zinkorganischer Verbindungen durch Transmetallierungsreaktionen.

Die Darstellung chiraler zinkorganischer Verbindungen durch direkte Insertion von Zink-Metall ist schwierig, da diese Reaktion vorzugsweise radikalisch abläuft und zur Racemisierung der Zink-Spezies führt. Erste Versuche einer direkten Insertion von aktiviertem Zinkmetall („Rieke-Zink“)²⁹ in diastereomerenreine Alkyljodide verliefen stereochemisch nicht einheitlich.³⁰ Knochel gelang es jedoch, ein chirales sekundäres Alkyljodid in eine zinkorganische Verbindung mit exzellenter Beibehaltung der Konfiguration zu überführen, das anschließend mit Me_3SnCl ummetalliert wurde (Schema 11).³¹

²⁹ a) R. D. Rieke, *Science* **1989**, 246, 1260; b) M. C. P. Yeh, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2395.

³⁰ a) H. M. Walborsky, *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 286; b) H. M. Walborsky, M. Topolski, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3455; c) H. M. Walborsky, C. Zimmermann, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4996; d) H. M. Walborsky, J. Ollmann, C. Hamdouchi, M. Topolski, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 761; e) H. M. Walborsky, C. Hamdouchi, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1187.

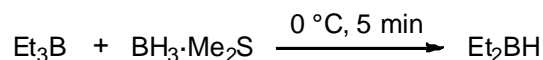
³¹ R. Duddu, M. Eckhardt, M. Furlong, H. P. Knoess, S. Berger, P. Knochel, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 2415.



Schema 11 Darstellung einer chiralen Zinkverbindung durch Zinkinsertion.

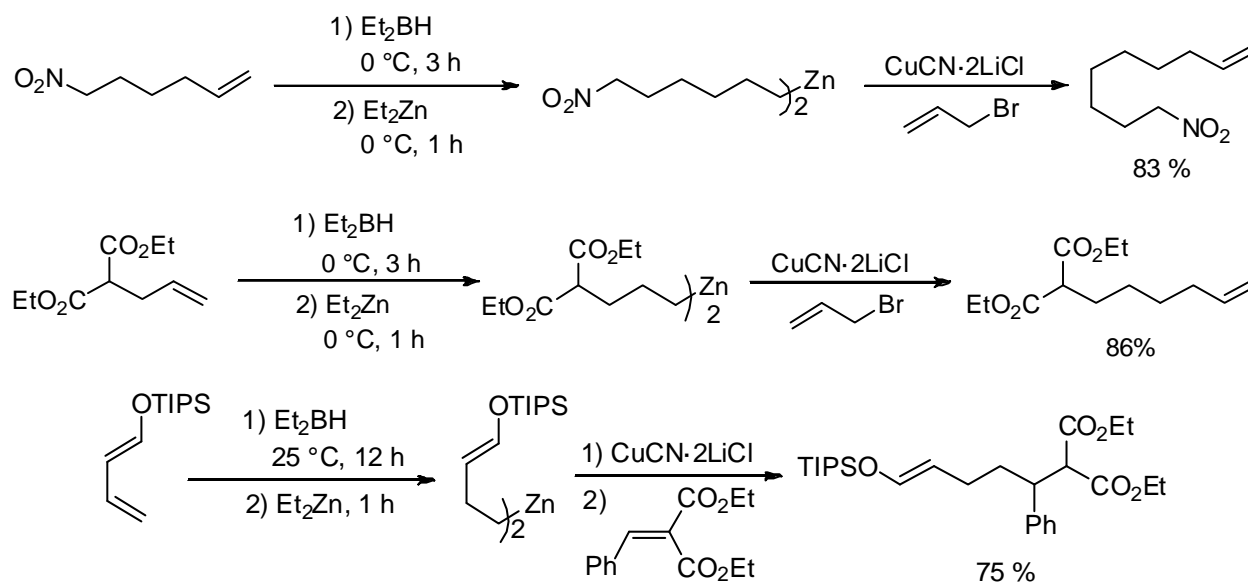
1.4.4. Bor-Zink-Austausch

Organoborane reagieren mit Diethyl- oder Diisopropylzink und führen zu den entsprechenden Diorganozink-Verbindungen. Als effizientes Hydroborierungsmittel findet Diethylboran (Et_2BH) Verwendung, welches wie folgt dargestellt wird (Schema 12).³²



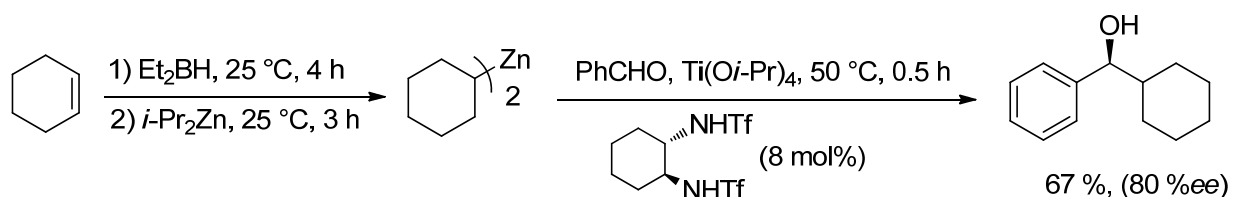
Schema 12 Darstellung von Diethylboran.

Dabei können hochfunktionalisierte Diorganozink-Verbindungen hergestellt werden, die durch andere Methoden nicht erhalten werden können. (Schema 13).²⁴⁻³³



³² A. Boudier, C. Darcel, F. Flachsmann, L. Micouin, M. Oestreich, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2748.

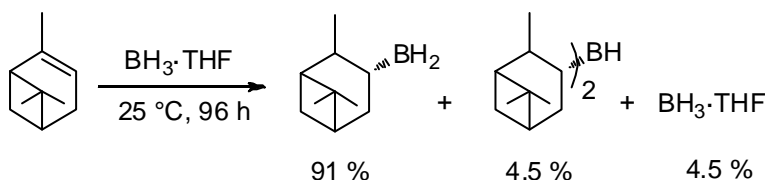
³³ L. I. Zakharin, O. Y. Okhlobustin, *Z. Obsch. Chim.* **1960**, *30*, 2134.



Schema 13 Hydroborierungsreaktionen gefolgt von Transmetallierung mit R_2Zn .

Durch Bor-Zink-Austausch erhaltene Diorganozink-Verbindungen können enantioselektiv mit Aldehyden abgefangen werden, wobei chirale Alkohole entstehen (Schema 13).³⁴

Als schwierig erwies sich der Zugang zu chiralen zinkorganischen Verbindungen. In den 90-er Jahren des XX. Jahrhunderts wurde eine generelle Methodik zur Darstellung funktionalisierter Diorganozink-Verbindungen mit Hilfe der Bor-Zink-Austauschreaktion entwickelt werden.³⁴ Besonders bemerkenswert ist die Anwendung dieser Methodik auf die Darstellung chiraler Zinkspezies. Als chirales Hydroborierungsmittel wird (-)-Isopinocampheylboran verwendet ((-)-IpcBH₂), siehe Schema 14.³⁵



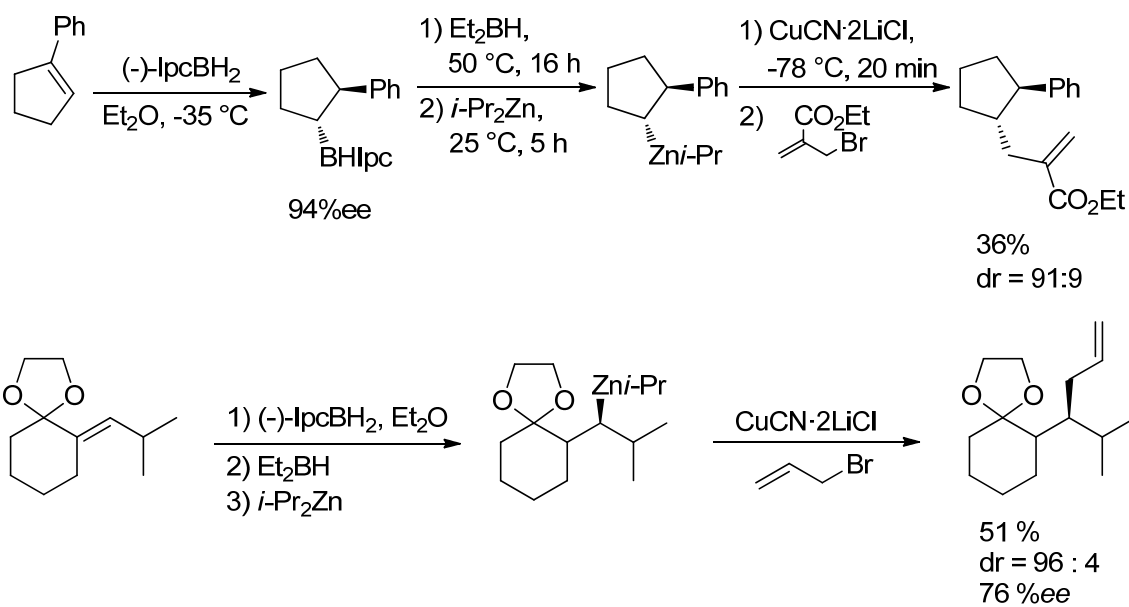
Schema 14 Darstellung von (-)-Isopinocampheylboran.

Die verwendete Bor-Zink-Austauschreaktion stellt einen breit anwendbaren Zugang zu chiralen, konfigurativen stabilen und synthetisch wertvollen Diorganozink-Verbindungen dar, die unter anderem keine stabilisierenden Donorsubstituenten benötigen (Schema 15).^{35, 36}

³⁴ a) F. Langer, L. Schwink, P. Knochel, *Synlett* **1994**, 410; b) L. Schwink, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9007.

³⁵ H. C. Brown, A. K. Mandal, N. M. Yoon, B. Singaram, J. R. Schwier, P. K. Yadav, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 5074.

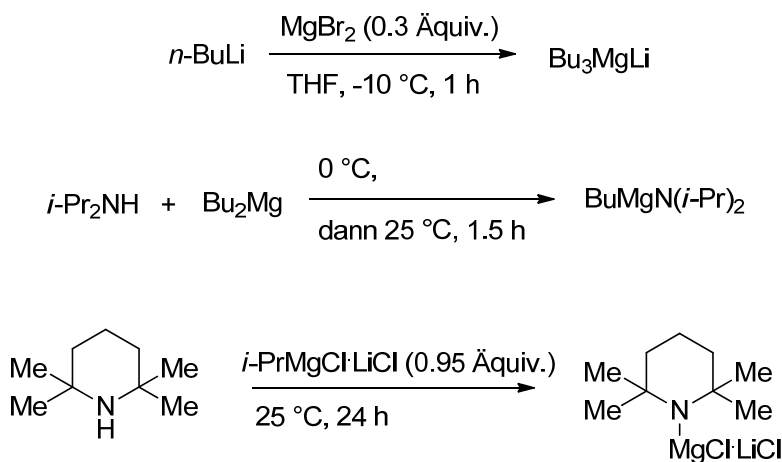
³⁶ E. Hupe, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3022.



Schema 15 Enantioselektive Hydroborierung.

1.4.5 Metallierungsreaktionen mit Hilfe von Zink-Basen

Die direkte Metallierung aromatischer und heteroaromatischer Verbindungen erlaubt die effiziente Funktionalisierung dieser wichtigen Substanzklassen. Dafür eignen sich verschiedene metallorganische Verbindungen (Schema 16 und Schema 17).^{37,38,39}

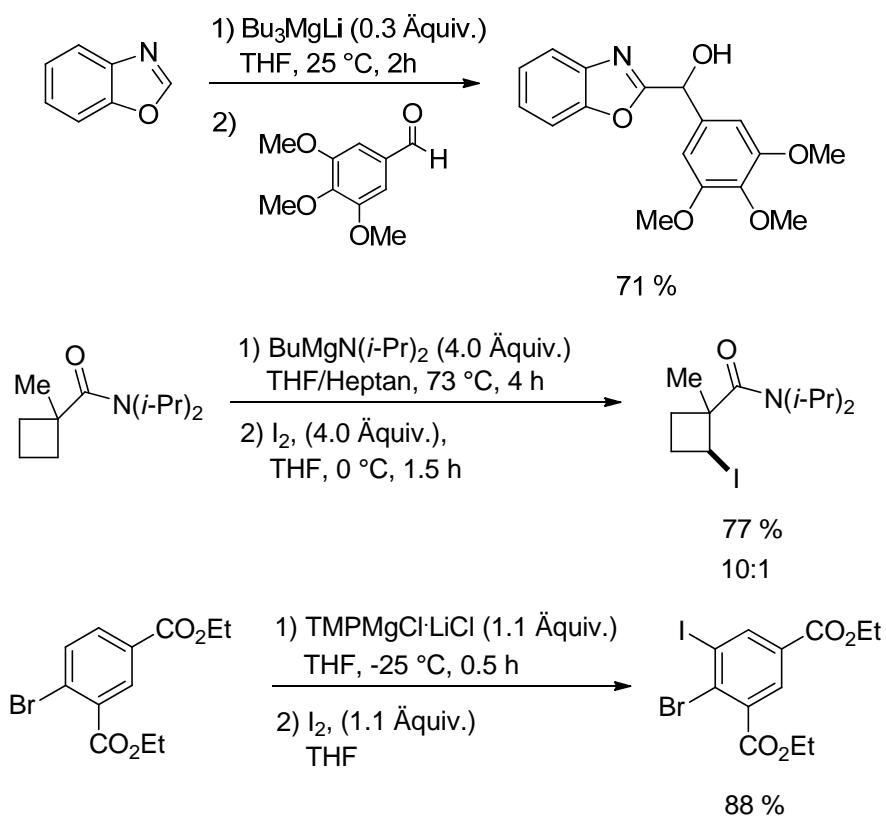


Schema 16 Darstellung verschiedener Magnesium-Basen.

³⁷ O. Bayh, H. Awad, F. Mongin, C. Hoarau, L. Bischoff, F. Trécourt, G. Quéguiner, F. Marsais, F. Blanco, B. Abarca, R. Ballesteros, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5190.

³⁸ P. E. Eaton, M.-X. Zhang, N. Komiya, C.-G. Yang, I. Steele, R. Gilardi, *Synlett* **2003**, 1275.

³⁹ A. Krasovskiy, V. Krasovskaya, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2958.



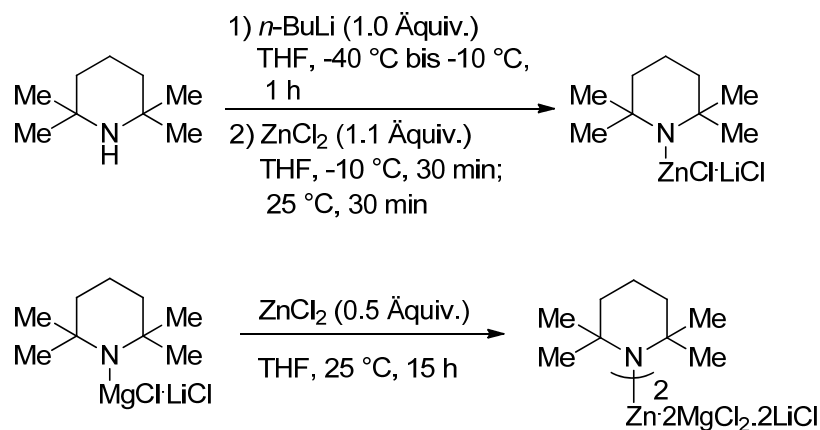
Schema 17 Reaktionsbeispiele mit Magnesium-Basen.

In der letzten Zeit wurde gefunden, dass magnesiumorganische- und zinkorganische Amide exzellente Eigenschaften als Metallierungsreagenzien aufweisen. Knochel et al. zeigte, dass der Metallkomplex mit TMP (2,2,6,6-Tetramethylpiperidyl) eine hervorragende Amid-Base darstellt. Unter anderem wurden zwei entsprechende Zink-Basen $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$, sowie $(\text{TMP})_2\text{Zn}\cdot 2\text{MgCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$, dargestellt und eingehend untersucht (Schema 18 und Schema 19).^{40,41,42}

⁴⁰ M. Mosrin, P. Knochel, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2497.

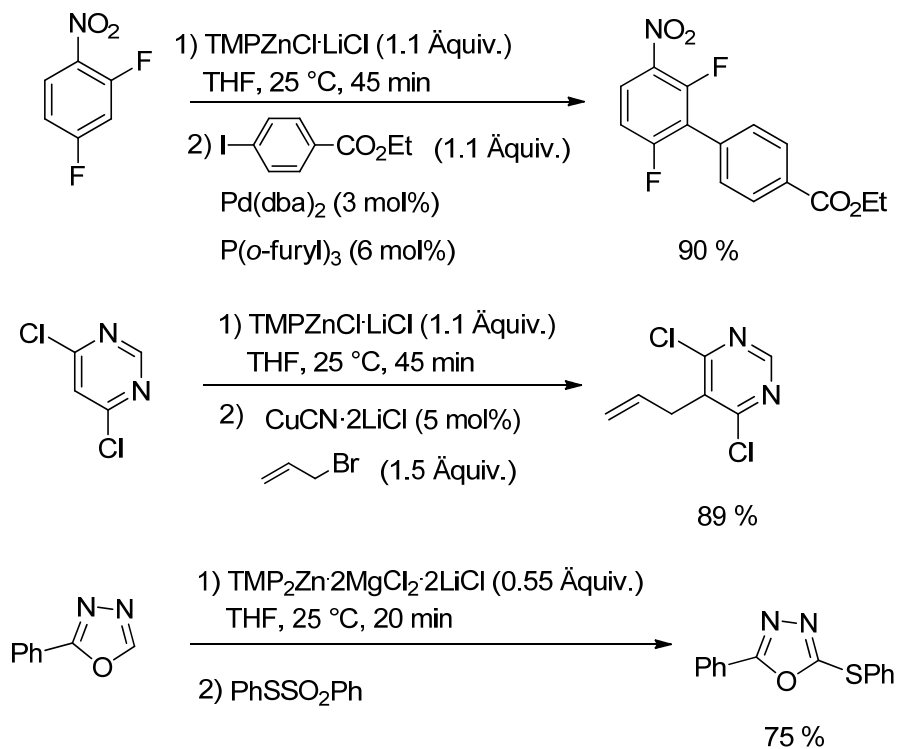
⁴¹ M. Mosrin, P. Knochel, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1837.

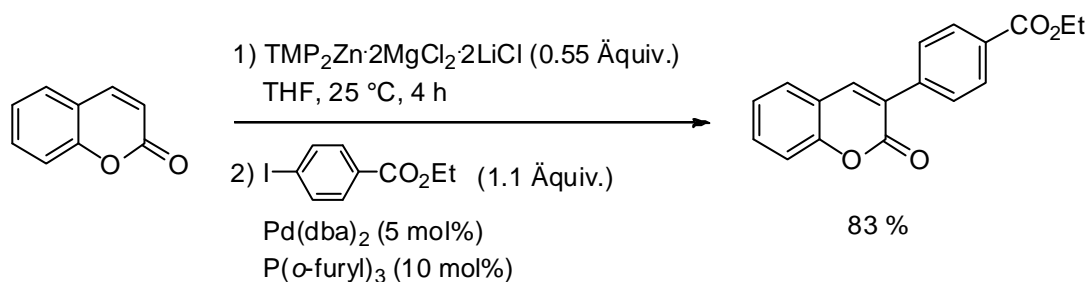
⁴² S. H. Wunderlich, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7685.



Schema 18 Darstellung von TMP-Zink-Basen.

Es wurde gezeigt, dass die TMP-Zink-Basen eine Vielzahl sensibler Substituenten tolerieren. Es ist möglich, chemoselektive Metallierungen von Nitroaromaten und *N*-Heterozyklen zu erzielen. Insbesondere bei empfindlichen Isoxazolen und Laktonen (Cumarin) wurde keinerlei Ringöffnung beobachtet (Schema 19). Die hier angegebenen Reaktionen spielen in der Pharma- und Agrarforschung, sowie in der Naturstoffsynthese, eine wichtige Rolle.





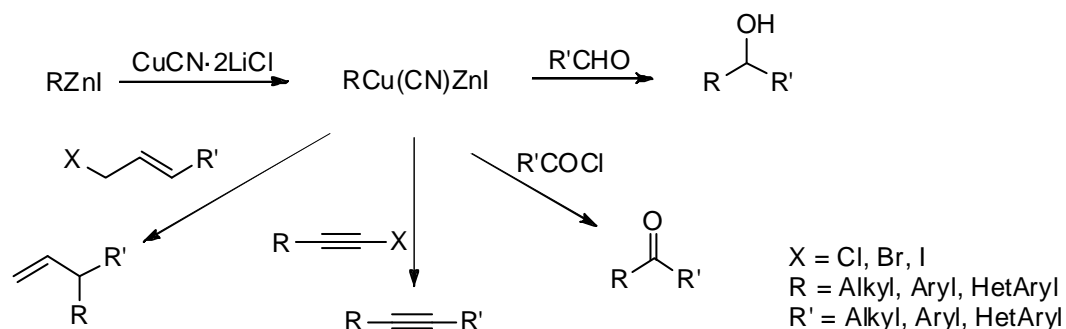
Schema 19 Reaktionen von TMP-Zink-Basen.

1.5 Reaktionen zinkorganischer Verbindungen

Reaktionen der zinkorganischen Verbindungen mit Carbonylverbindungen und Kreuzkupplungsreaktionen finden die größte Anwendung in der organischen Synthese.

Die Reformatsky-Reaktion wurde 1887 von S. N. Reformatsky entdeckt und gehört zu den ältesten bekannten metallorganischen Reaktionen.³ Bei dieser Reaktion wird ein α -Halogenessigsäureester mit metallischem Zink und Aldehyden oder Ketonen zum Reformatsky-Reagenz umgesetzt, wobei β -Hydroxyester entstehen. Die Reaktion läuft über eine *in situ* generierte, hochreaktive zinkorganische Verbindung, die die Carbonylverbindung direkt angreift (siehe Schema 4).

Die Reaktionen von zinkorganischen Verbindungen sind ohne vorherige Transmetallierung auf ein weniger reaktives Metall oft nicht möglich. Die wichtigste Transmetallierung ist die Transmetalierung auf die entsprechende Kupferspezies (Schema 20):



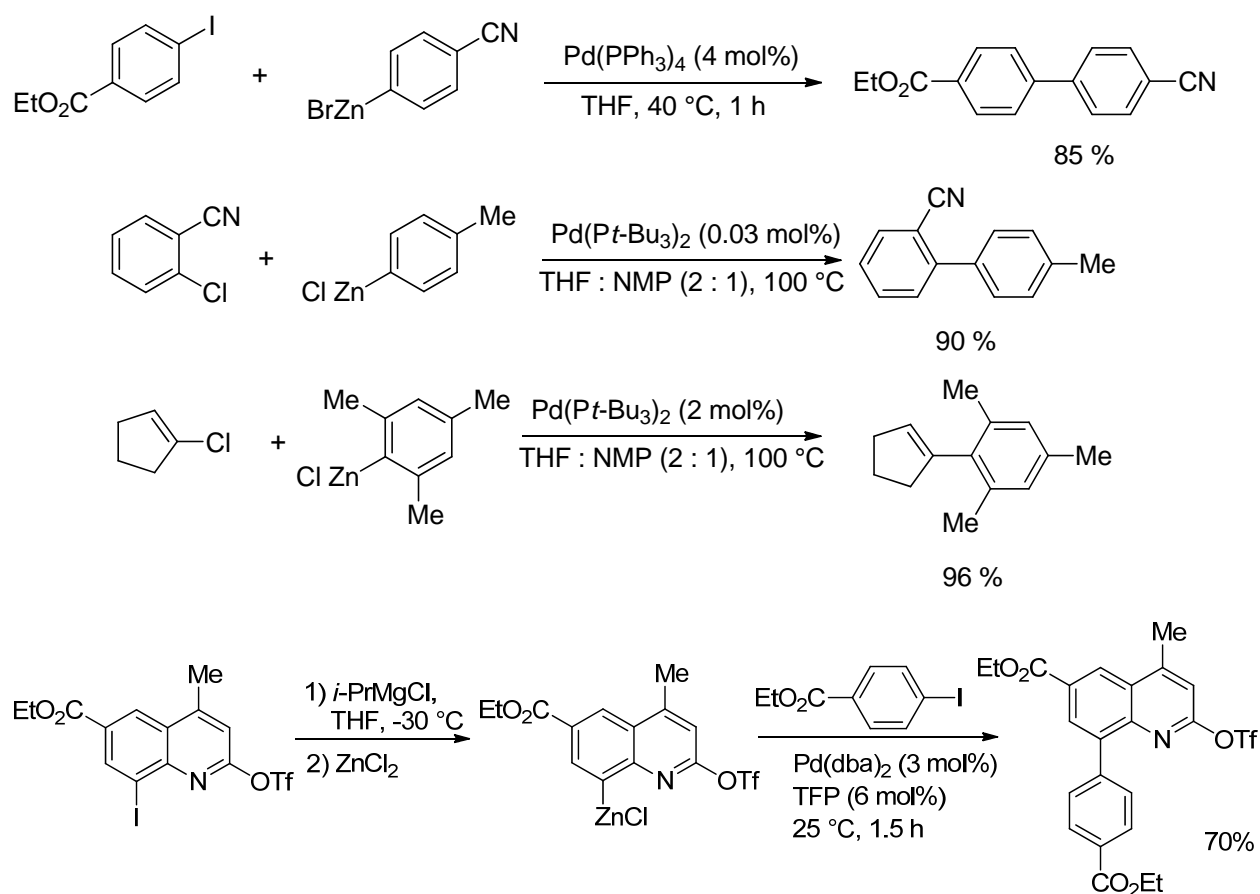
Schema 20 Wichtige Reaktionen zinkorganischer Verbindungen.

Die Umsetzung von gemischten Zink-Kupfer-Verbindungen mit allylischen Halogeniden, meist Iodiden oder Bromiden, erlaubt den Aufbau allylischer Systeme.¹⁰ Durch die Kreuzkupplung mit

Alkinen werden verschieden substituierte Alkinsysteme dargestellt und die Umsetzung mit Säurechloriden führt zu den entsprechenden Ketonen. In Anwesenheit von Lewis-Säuren, wie z.B. Titanorganyle ist die Addition an Aldehyde möglich.^{34,43}

Die geringere chemische Aktivität der zinkorganischen Verbindungen führt dazu, dass die meisten Reaktionen mit Elektrophilen nur in Anwesenheit von Katalysatoren ablaufen.

Wichtige Substanzklassen können ausgehend von zinkorganischen Verbindungen mit Hilfe von Kreuzkupplungsreaktionen dargestellt werden. Hierzu gehören vor allem Pd-katalysierte Negishi-Kreuzkupplungen mit Arylhalogeniden bzw. Vinylhalogeniden (Schema 22).^{44,45,46}

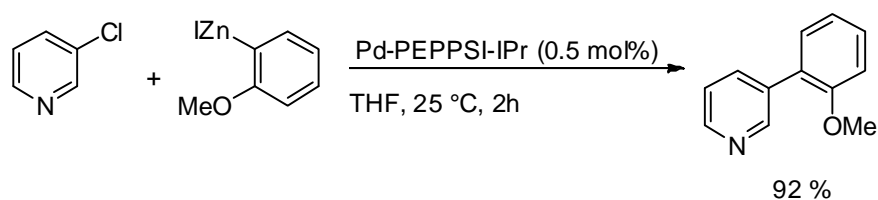


⁴³ H. Ochiai, T. Nishihara, Y. Tamaru, Z. Yoshida, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1343.

⁴⁴ C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2719.

⁴⁵ A. Staubitz, W. Dohle, P. Knochel, *Synthesis* **2003**, 233.

⁴⁶ (a) C. J. O'Brien, E. A. B. Kantchev, C. Valente, N. Hadei, G. A. Chass, A. Lough, A. C. Hopkinson, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4743; (b) M. G. Organ, S. Avola, I. Dubovyk, N. Hadei, Kantchev, E. A. B. O'Brien, C. J. Valente, *Eur. J. Chem.* **2006**, 12, 4749.



Schema 22 Kreuzkupplungsreaktionen unter Verwendung zinkorganischer Verbindungen.

2. Aufgabenstellung

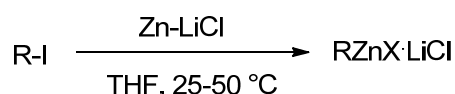
Im Rahmen dieser Arbeit sollte eine praktikable, vereinfachte chemoselektive Methode für die Zink-Insertion in hochfunktionalisierten Aryl-, Heteroaryl- und Alkylhalogenide unter Verwendung von kommerziell erhältlichem Zinkpulver entwickelt werden. Des Weiteren war es eine Aufgabe der vorliegenden Arbeit, neuartige zinkorganische Verbindungen als Reinstoff bzw. in Lösung bereitzustellen. Eine weitere Aufgabe war es, Verfahren zur Umsetzung der neuartigen zinkorganischen Verbindungen sowie die Produkte dieser Umsetzung bereitzustellen. Außerdem war unser Ziel, die Kosten für die Zink-Insertion zu reduzieren, indem teure organische Iodide durch entsprechende kostengünstigere Bromide ersetzt werden. Des Weiteren wollten wir eine günstige Alternative zu Rieke-Zink finden, die die Anwendung im industriellen Maßstab kostengünstig erlaubt und die Darstellung von früher auf dieser Weise unzugänglichen hochfunktionalisierten zinkorganischen Verbindungen ermöglicht. Des Weiteren war unser Ziel, die Negishi-Kreuzkupplungsreaktion zu optimieren und zu vereinfachen, wozu ein „Ein-Topf“-Verfahren entwickelt werden sollte, welches die Sensibilität der Reaktion verringert, ohne den Umsatz zu beeinträchtigen.

3. Zusammenfassung und Ausblick

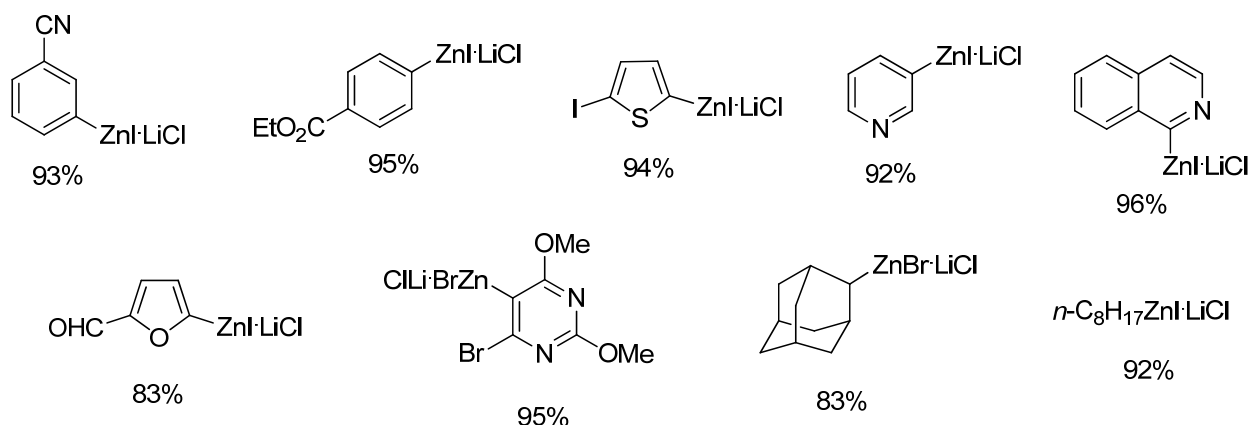
Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung neuer Methoden zur Darstellung hochfunktionalisierter zinkorganischer Verbindungen durch eine direkte Zink-Insertion. Verschiedene Gruppen funktionalisierter organischer Halogenide wurden hierbei untersucht (Aryl-, Heteroaryl-, und Alkylderivate). Es wurde gezeigt, dass die entwickelte Zink-Insertion viele funktionelle Gruppen (wie Ester, Nitrile, Aldehyde) toleriert. Bei der verbesserten, LiCl-vermittelten Zink-Insertion ist es auch gelungen, die Alkylbromide oder aktivierte Arylbromide einzusetzen. Diese Erfindung erlaubt, die kostengünstigeren organischen Bromide für die Darstellung zinkorganischer Verbindungen zu verwenden, was in der chemischen Industrie Anwendung finden kann. Des weiteren wurde die Negishi-Kreuzkupplungsreaktion erweitert, indem ein „Ein-Topf“-Verfahren entwickelt wurde. Hierbei wurden verschiedene substituierte Aryl- und Heteroarylverbindungen untersucht. Das neue Verfahren erlaubt, eine *in situ* dargestellte zinkorganische Verbindung in Anwesenheit von überschüssigem Zink-Staub direkt mit einem arylischen oder alkylichen Elektrophil durch Palladium-katalysierte Kreuzkupplung abzufangen. Dabei werden viele empfindliche funktionelle Gruppen wie z.B. Ester, Aldehyde, Nitrile toleriert. Der Vorteil dieser Erweiterung liegt auch darin, dass die luft- und feuchtigkeitsempfindlichen zinkorganischen Verbindungen ohne zusätzliches Manipulieren (Risiko einer Hydrolyse oder Zersetzung) weiter umgesetzt werden können. Diverse hochfunktionalisierte Verbindungen können dabei in hohen Ausbeuten dargestellt werden. Das entwickelte Verfahren kann im industriellen Maßstab eingesetzt werden.

3.1 Zink-Insertion in Anwesenheit von LiCl

Die direkte Zink-Insertion in organische Halogenide wurde erweitert, indem diese Reaktion in Anwesenheit von LiCl durchgeführt wurde. Dabei können diverse zinkorganische Verbindungen dargestellt werden, welche verschiedene empfindliche funktionelle Gruppen tragen. Zink-Insertion in diverse organische Halogenide ist in der Schema 23 dargestellt.



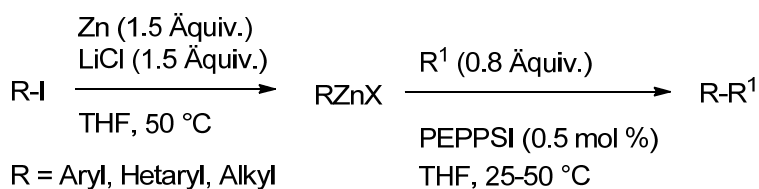
R = Aryl, Heteroaryl, Alkyl
X = I, Br

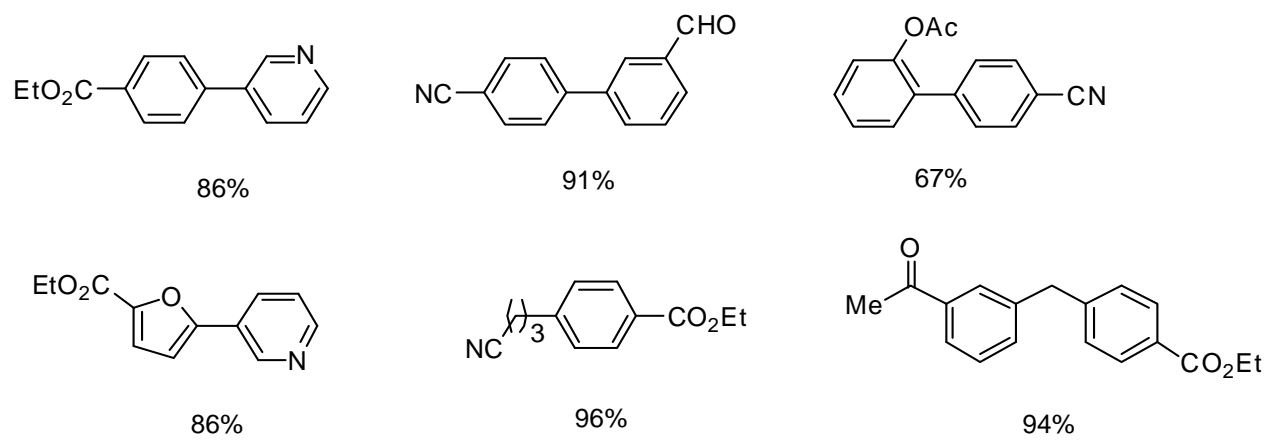


Schema 23. Zink-Insertion in Aryl-, Heteroaryl- und Alkylhalogenide

3.2 „Ein-Topf“-Negishi-Kreuzkupplung

Funktionalisierte Alkyl-, Benzyl-, Aryl- und Heteroarylzinkverbindungen, *in situ* erzeugt durch direkte Insertion von Zink in Anwesenheit von LiCl, können effizient in Pd(0)-katalysierten Kreuzkupplungen mit Arylbromiden, -chloriden und -triflaten in Gegenwart von PEPPSI als Katalysator umgesetzt werden. Dieses Verfahren verringert das Risiko einer Hydrolyse durch Wasser und Oxidation durch Sauerstoff von luftempfindlichen zinkorganischen Verbindungen und liefert Kreuzkupplungsprodukte in hohen Ausbeuten (Schema 24).





Schema 24. „Ein-Topf“-Negishi-Kreuzkupplung

4. Experimenteller Teil. Darstellung und Negishi-Kreuzkupplungsreaktionen funktionalisierter zinkorganischer Verbindungen

4.1 Efficient Synthesis of Functionalized Organozinc Compounds *via* the Direct Insertion of Zinc into Organic Iodides and Bromides *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6040-6044.

Effiziente Synthese funktionalisierter zinkorganischer Verbindungen durch direkte Insertion von Zink in organische Bromide und Iodide

Zinkorganische Verbindungen sind Dank ihrer Kompatibilität mit vielen funktionellen Gruppen⁴⁷ wichtige Zwischenprodukte in der organischen Chemie. Eine direkte Insertion von Zink in organische Halogenide ist die attraktivste und einfachste Methode für die Herstellung von funktionalisierten zinkorganischen Halogeniden.⁴⁷ Für diese Reaktion können verschiedene polare Lösungsmittel, wie z.B. DMAC, HMPA, DMF, DMSO, Acetonitril und Tetramethylharnstoff verwendet werden⁴⁸, allerdings das Tetrahydrofuran das geläufigste und bequemste ist⁴⁹. Die Herstellung von Arylzinkiodiden in THF aus Aryliodiden kann nur mit Hilfe von Rieke-Zink⁵⁰ erreicht werden oder erfordert die Anwesenheit von elektronziehenden Substituenten in *ortho*-Stellung der Aryliodiden sowie erhöhte Temperaturen⁴⁹. Die Verwendung von Rieke-Zink ermöglicht auch die Darstellung von Alkylzinkverbindungen aus Alkylbromiden statt den Alkyljodiden.⁵¹ Da die Aktivität von Rieke-Zink mit der Zeit abnimmt, wäre die Entwicklung eines praktischen Verfahrens für Zinkinsertion mit einem handelsüblichen Zinkstaub sehr wünschenswert.

Ergebnisse und Diskussion

Wir haben berichtet, dass der Br/Mg-Austausch durch Zugabe von LiCl beschleunigt werden kann.⁵² Hiermit berichten wir über ein neues Protokoll für die Herstellung von funktionalisierten

⁴⁷ a) P. Knochel, H. Leuser, L.-Z. Gong, S. Perrone, F. F. Kneisel, *Polyfunctional Zinc Organometallics for Organic Synthesis*, Editor: P. Knochel, *Handbook of Functionalized Organometallics*, **Wiley-VCH**, Weinheim, **2005**, *1*, 251; b) *Organozinc Reagents*, Editors: P. Knochel, P. Jones, **Oxford University press**, New York, **1999**.

⁴⁸ a) K. Tagaki, N. Hayama, S. Inokawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 3691; b) K. Tagaki, *Chem. Lett.* **1993**, 469; c) K. Tagaki, Y. Shimoishi, K. Sasaki, *Chem. Lett.* **1994**, 2055; d) T. N. Majid, P. Knochel, *Tetr. Lett.* **1990**, *31*, 4413.

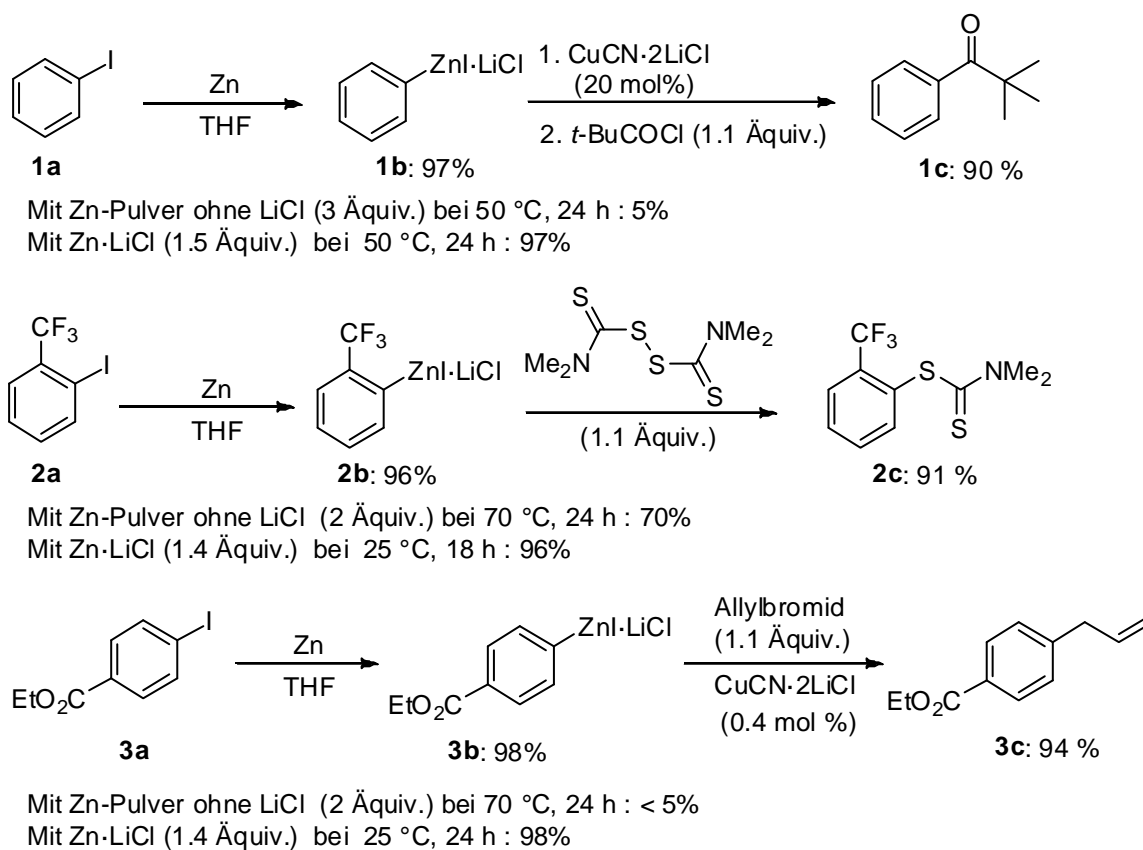
⁴⁹ R. Ikegami, A. Koresawa, T. Shibata, K. Takagi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2195.

⁵⁰ a) R. D. Rieke, P. T. Li, T. P. Burns, S. T. Uhm, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4323; b) R. T. Arnold, S. T. Kulenovic, *Synth. Commun.* **1977**, *7*, 223.

⁵¹ a) L. Zhu, R. M. Wehmeyer, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1445; b) R. D. Rieke, M. V. Hanson, J. D. Brown, Q. J. Niu, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2726; c) P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390.

⁵² a) A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333; b) H. Ren, A. Krasovskiy, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2005**, 543; c) H. Ren, A. Krasovskiy, P. Knochel, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4215; d) A. Krasovskiy, B. F. Straub, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 159-162.

Aryl- und Alkylzinkverbindungen durch eine direkte Insertion von kommerziell erhältlichem Zn-Pulver in Gegenwart von LiCl in THF. Iodbenzol **1a** umgesetzt mit kommerziellen Zinkpulver (3 Äquiv., 150 mesh, aktiviert durch Zugabe von 1,2-Dibromethan (5 mol%) und TMSCl (1 mol%))⁵³ liefert nur 5% Umsatz in 24 h bei 50 °C. Doch in Gegenwart von 1.5 Äquiv. LiCl wird eine vollständige Umwandlung in Phenylzinkiodid **1b** nach 7 h bei 50 °C beobachtet. Das Keton **1c** wurde in 90% Ausbeute nach der Reaktion mit Pivaloylchlorid in Gegenwart von CuCN·2LiCl erhalten. Das Anwesen einer elektronenziehenden Gruppe in der *ortho*- (siehe **2a**) oder *para*-Stellung (siehe **3a**) erhöht die Geschwindigkeit der Insertion deutlich, und die entsprechenden Arylzinkiodide können mit über 98% Ausbeute bei Raumtemperatur dargestellt werden (Schema 1).

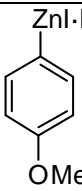
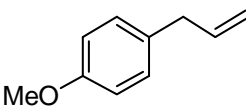
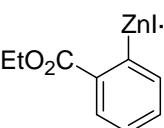
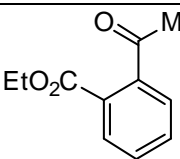
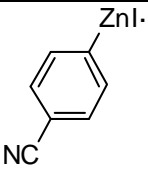
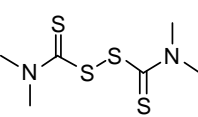
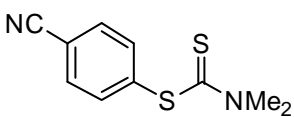

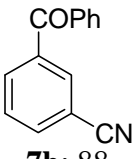


Schema 1. Insertion von Zn mit und ohne LiCl.

⁵³ Zink-Staub wurde durch Zugabe von 1,2-Dibromethan und anschliessend mit TMSCl aktiviert: P. Knochel, M. J. Rozema, C. E. Tucker, *Preparation of highly functionalised reagents*. Editor: R. J. K. Taylor, *Organocopper reagents*, Oxford University press, Oxford, 1994, 85.

Die Insertion von Zink in funktionalisierte Aryliodide in Abwesenheit von LiCl kann mit einer geringen Ausbeute nur bei 70 °C erreicht werden. Für das 2-Iodbenzotrifluorid und 4-Iodbenzoesäureethylester **2a** in Abwesenheit von LiCl erfolgt keine Insertion (**3a**; 70 °C, 24 h, Umsatz <5%). Jedoch in Gegenwart von 1.5 Äquiv. LiCl wird eine vollständige Umwandlung in die entsprechenden zinkorganischen Iodide (**2b** und **3b**) nach 7 h bei 50 °C erreicht. Diese Verbindungen **2b** und **3b** reagieren mit Elektrophilen wie Tetramethylthiuramdisulfid⁵⁴ und Allylbromid, und liefern die entsprechenden Produkte **2c** und **3c** in Ausbeuten von 91 und 94% (Schema 1). 4-Anisylzinkiodid **4a** kann in 93% Ausbeute durch die Insertion von Zink in Gegenwart von LiCl bei 50 °C in THF hergestellt werden (Eintrag 1, Tabelle 1).⁵⁵

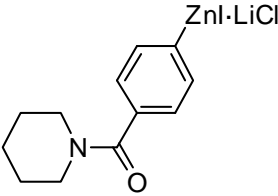
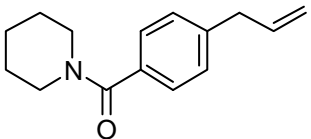
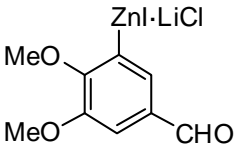
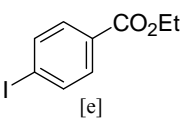
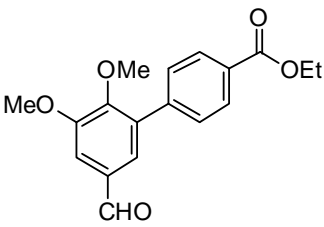
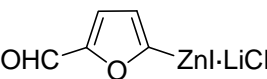
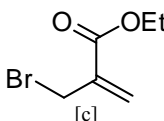
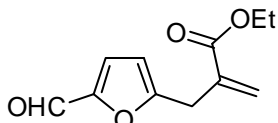
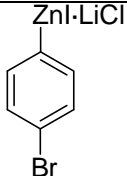
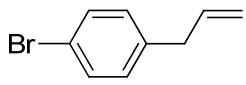
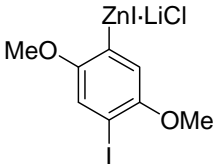
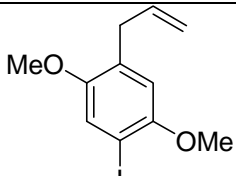
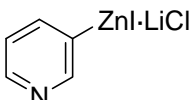
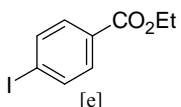
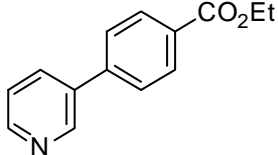
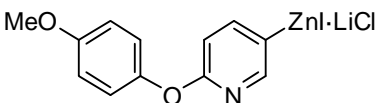
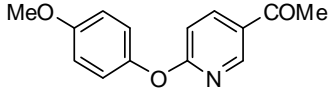
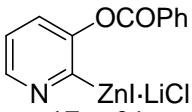
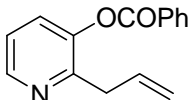
Tabelle 1. Darstellung und Reaktivität von funktionalisierten Aryl- and Heteroarylzinkverbindungen.

Eintrag	Zinkorganische Verbindung, Ausbeute (%) ^[a]	T, t [°C, h]	Elektrophil	Produkt, Ausbeute (%) ^[b]
1	 4a : 93	50, 90	AlIBr ^[c]	 4b : 94
2	 5a : 92	25, 1	CH ₃ COCl ^[d]	 5b : 90
3	 6a : 95	50, 3		 6b : 89
4	 7a : 93	50, 6	PhCOCl ^[d]	 7b : 88

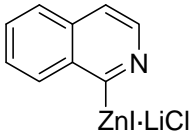
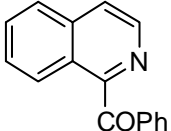
⁵⁴ A. Krasovskiy, A. Gavryushin, P. Knochel, *Synlett* **2006**, 5, 792.

⁵⁵ Die einzig bekannte Literaturstelle⁴⁹ für eine direkte Synthese von 4-Anisylzinkiodid (**4a**) in einem etherischen Lösemittel (24 h, 130 °C in Diglym).

Fortsetzung **Tabelle 1.**

5	 8a: 93	25, 24	$\text{AlIBr}^{[c]}$	 8b: 96
6	 9a: 82	25, 12	 9b: 85	 9b: 85
7	 10a: 83	25, 2.5	 10b: 81	 10b: 81
8	 11a: 96	50, 6	$\text{AlIBr}^{[c]}$	 11b: 96
9	 12a: 90	50, 120	$\text{AlIBr}^{[c]}$	 12b: 89
10	 15a: 92	25, 8	 15b: 87	 15b: 87
11	 16a: 90	25, 24	$\text{CH}_3\text{COCl}^{[d]}$	 16b: 83
12	 17a: 91	25, 12	$\text{AlIBr}^{[c]}$	 17b: 85

Fortsetzung **Tabelle 1.**

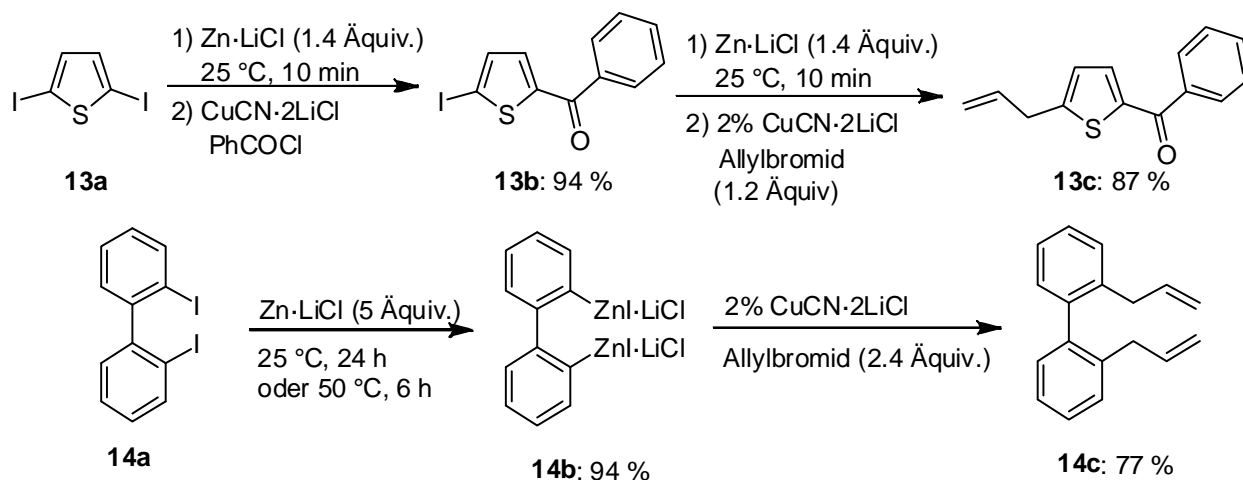
13	 18a: 96	25, 12	PhCOCl ^[d]	 18b: 90
----	---	--------	-----------------------	---

^[a] Ausbeute bestimmt durch Titrierung gegen I₂; ^[b] Isolierte Ausbeute an analytisch reinem Produkt basiert auf Molarkonzentration der zinkorganischen Verbindung; ^[c] 2 mol % CuCN·2LiCl wurde zugegeben. ^[d] 20 mol % von CuCN·2LiCl wurde zugegeben. ^[e] 1 mol % Pd(PPh₃)₄ wurde zugegeben.

Eine breite Palette von funktionalisierten Arylzinkiodiden mit Substituenten wie z.B. Estern, Nitrilen oder Amiden (**5a** - **8a**) können leicht in guten Ausbeuten dargestellt werden (92-95%) und mit diversen Elektrophilen abgefangen werden (Einträge 2-5, Tabelle 1). Interessanterweise werden bei der Zink-Insertion auch Aldehyd-Gruppen toleriert. So wurden Aryl- und Heteroarylzinkiodide mit Formylgruppe (**9a** und **10a**) in guten Ausbeuten durch effiziente direkte Zinkinsertion bei Raumtemperatur erhalten (Einträge 6 und 7, Tabelle 1). Übergangsmetall-katalysierte Kupplungsreaktionen mit 4-Iodobenzoesäureethylester in Anwesenheit 1 mol% Pd(PPh₃)₄ und 2-(Brommethyl)-acrylsäureethylester (0.4 mol% CuCN·2LiCl) führte zur gewünschten funktionalisierten Aldehyden **9b** und **10b** in Ausbeuten von 85-81%. Die Zink-Insertion zeigt eine ausgezeichnete Chemoselektivität. Eine Reaktion von 4-Bromphenyliodid (50 °C, 6 h) mit Zn/LiCl führte zu der Insertion in die C-I-Bindung und lieferte die Zinkverbindung **11a** (96%). Anschließend Allylierung führte zum Arylbromid **11b** in 96% Ausbeute (Eintrag 8, Tabelle 1). Des Weiteren ist eine selektive Herstellung der monometallierten Verbindung im Fall einer Diiodaryl-Verbindung möglich (**12a**, Eintrag 9, Tabelle 1). Eine schrittweise Zink-Insertion in 2,5-Diiodthiophen **13a** ermöglicht die Einführung von zwei unterschiedlichen Elektrophilen (Schema 2). So liefert eine Reaktion vom Diiodid **13a** mit Zn/LiCl, gefolgt von einer Kupfer(I)-katalysierten Acylierung, das Keton **13b**, welches sich durch eine Zink-Insertion/Allylierung-Sequenz weiter funktionalisieren lässt, die zum disubstituiertem Thiophen **13c** in 82% Ausbeute führt. Alternativ kann die Bildung einer Dizinkverbindung erzielt werden.⁵⁶ 2,2'-Diiodbiphenyl **14a** reagiert mit Zn/LiCl (5 Äquiv.) in 6 h

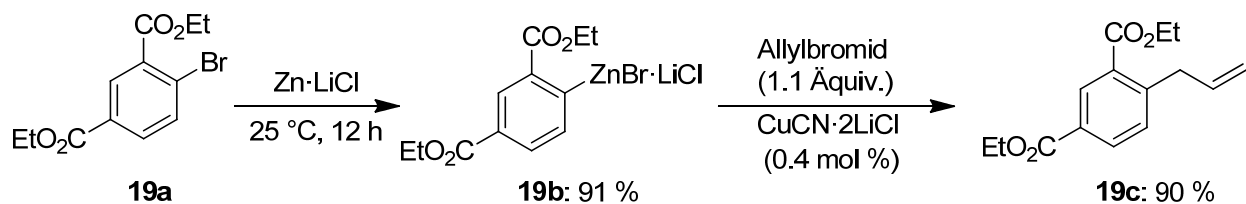
⁵⁶ a) J. F. Normant, I. Marek, J. M. Lefrancois, *Pure and Appl. Chem.* **1992**, 64, 1857; b) J. F. Normant, *Acc. of Chem. Res.* **2001**, 34, 640.

bei 50 °C und liefert Bis-(2,2'-iodzink)-biphenyl **14b** in 94% Ausbeute, welches in das entsprechende Biphenylderivat **14c** in 77% Ausbeute nach der Kupfer(I)-katalysierten Kupplung mit Allylbromid überführt wird.



Schema 2. Chemoselektive Zink-Insertion in Diiodaryle.

Eine glatte Zink-Insertion wurde auch für heterozyklische Iodide beobachtet. Verschiedene funktionalisierte Iodpyridine und 1-Iodisochinolin reagieren leicht mit Zn-Pulver und LiCl zu den entsprechenden Heteroarylzinkiodiden (**15a** - **18a**) bei 25 °C in Ausbeuten von mehr als 90% (Einträge 10-13, Tabelle 1). Die damit entstandene zinkorganische Verbindungen konnten effizient mit einer breiten Palette an Elektrophilen durch Übergangsmetallkatalyse abgefangen werden und lieferten funktionalisierte *N*-Heterozyklen (**15b** - **18b**) in Ausbeuten von 83 bis 90% (Schema 3).



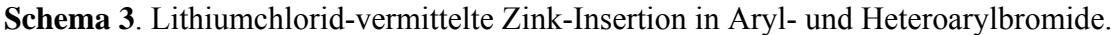
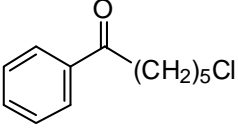
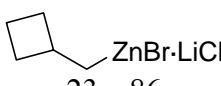
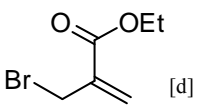
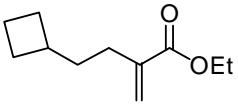
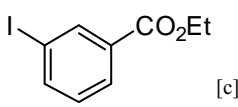
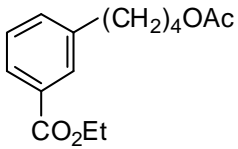
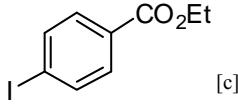
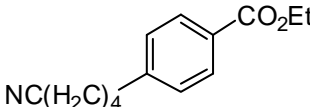
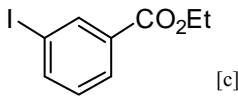
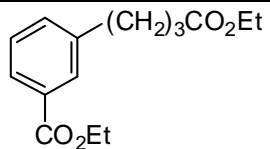
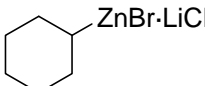
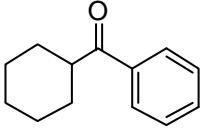
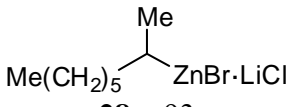
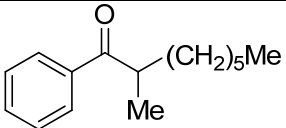
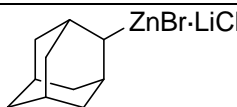
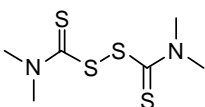
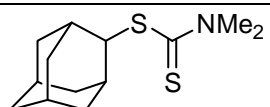


Tabelle 2. Darstellung und Reaktivität von Alkylzinkverbindungen.

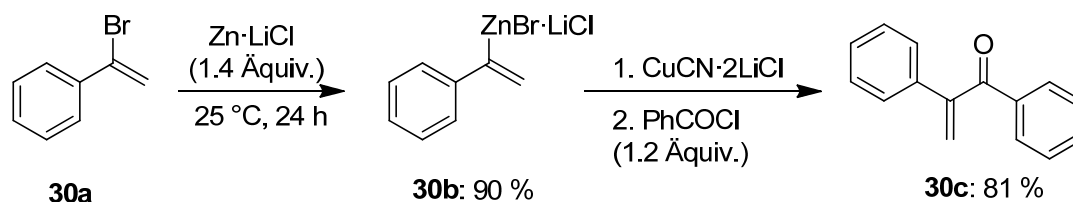
⁵⁷ a) Ei-ichi Negishi, X. Zeng, Z. Tan, M. Qian, Q. Hu, Z. Huang, *Palladium- or nickel-catalyzed cross-coupling with organometals containing zinc, aluminum, and zirconium: The Negishi coupling*. Editor(s): A. De Meijere, F. Diederich, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (2nd Edition), **Wiley-VCH**, Weinheim, **2004**, 2, 815-889.

Fortsetzung **Tabelle 2**

2	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_5\text{ZnBr}\cdot\text{LiCl}$ 22a : 93	50, 12	$\text{PhCOCl}^{[c]}$	 22b : 89
3	 23a : 86	50, 50	 [d]	 23b : 82
4	$\text{AcO}(\text{CH}_2)_4\text{ZnBr}\cdot\text{LiCl}$ 24a : 96	50, 3	 [c]	 24b : 83
5	$\text{NC}(\text{CH}_2)_4\text{ZnBr}\cdot\text{LiCl}$ 25a : 95	50, 6	 [c]	 25b : 88
6	$\text{EtO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{ZnBr}\cdot\text{LiCl}$ 26a : 95	50, 1	 [c]	 26b : 93
7	 27a : 96	50, 24	$\text{PhCOCl}^{[c]}$	 27b : 94
8	 28a : 93	50, 18	$\text{PhCOCl}^{[c]}$	 28b : 90
9	 29a : 83	50, 24		 29b : 79

[a] Ausbeute bestimmt durch Titrierung gegen I_2 ; [b] Isolierte Ausbeute an analytisch reinem Produkt basiert auf Molarkonzentration der zinkorganischen Verbindung; [c] 0.1 mol % $\text{Pd}(0)$ war zugegeben; [d] 1 mol % $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ war zugegeben.

Darstellung von Cyclobutylmethylzinkbromid **23a** lief ohne Bildung von Ringöffnungsprodukten ab, und führte nach Allylierung zum ungesättigten Ester **23b**. Auch die funktionalisierten Alkylzinkverbindungen wie (**24a** - **25a**) können in hohen Ausbeuten dargestellt werden. Die Pd-katalysierte Kupplung dieser zinkorganischen Verbindungen mit 3-Iodbenzoesäureethylester führt zu difunktionalisierten Verbindungen (**24b** - **26b**) in guten Ausbeuten (Einträge 4 - 6, Tabelle 2). Eine Zink-Insertion ist bei sekundären Alkylbromiden ebenfalls effizient und liefert Alkylzinkverbindungen **27a** und **28a** in exzellenter Ausbeute. Durch direkte Insertion von Zn in Gegenwart von LiCl konnte Adamantylzinkbromid **29a** in 83% Ausbeute erhalten werden. Schließlich ermöglicht eine direkte Zinkinsertion in Gegenwart von LiCl eine reibungslose Darstellung des Alkenylzink **30b**, ausgehend von β -Bromstyrol **30a**. Kupfer(I)-katalysierte Acylierung mit Benzoylchlorid führt zu dem ungesättigten Keton **30c** in 81% Ausbeute (Schema 4).



Schema 4. Insertion von Zn ins β -Bromstyrol.

Die Art der Aktivierung des Zinkstaub mit LiCl ist spekulativ. Allerdings kann es sein, dass das LiCl die gebildete zinkorganische Verbindung aus der Metalloberfläche durch die Erzeugung eines sehr gut löslichen $\text{RZnX}\cdot\text{LiCl}$ -Komplex schneller entfernt, wodurch eine schnellere Reaktion des weiteren Molekül des RX mit Zink ermöglicht wird und wodurch die Desaktivierung der aktiven Metallzentren langsamer abläuft. Zusammenfassend haben wir gezeigt, dass die Verwendung von Zn-Pulver in Gegenwart von LiCl in THF eine einfache, hocheffiziente und saubere Herstellung einer breiten Palette von funktionalisierter Aryl- und Heteroarylzinkverbindungen ermöglicht. Alkylzinkverbindungen konnten aus billigen und leicht zugänglichen Alkylbromiden dargestellt werden. Alle Reaktionen verlaufen innerhalb eines

praktischen Temperaturbereich von 25 bis 50 °C und können in größeren Maßstäben verwendet werden.⁵⁸

4.1.1 Experimenteller Teil

4.1.1.1 Typische Arbeitsvorschrift

Herstellung von **3c** (Schema 1).

Wasserfreies LiCl (5 mmol) wurde in einem Schlenk-Kolben vorgelegt und 20 min bei 150-170 °C im Hochvakuum (1 mbar) getrocknet. Zinkpulver (7 mmol, 1.4 equiv, 150 mesh, *Chemetall*, oder 325 mesh, *Strem*) wurde im Argon-Gegenstrom zugegeben, und die heterogene Mischung aus Zn und LiCl wurde wieder bei 150-170 °C 10 min im Hochvakuum (1 mbar) getrocknet. Der Reaktionskolben wurde mit Argon befüllt. Trockenes THF (5 ml) wurde zugegeben und das Zn-Pulver wurde mit BrCH₂CH₂Br (5 mol%) und Me₃SiCl (1 mol%) aktiviert.⁵³ **3a** (5 mmol) wurde bei 25 °C pur zugegeben. Die Insertion wurde nach 24 h vollständig (kontrolliert mittels GC-Analyse gegen einen internen Standard (*n*-Tetradecan), der Umsatz höher als 98%). Titration eines Aliquots (1 ml) der entstandenen zinkorganischen Verbindung mit Iod⁵⁹ zeigte, dass die Konzentration von **3b** in THF 0.83 M war. Die Lösung von **3b** (3 mmol, 3.61 mL) wurde vorsichtig von dem abgesetzten überschüssigen Zinkpulver mit einer Spritze in einen anderen Argon-befüllten Schlenk-Kolben überführt. Allylbromid (3.3 mmol, 0.3 ml) wurde zu der **3b**-Lösung bei 0 °C zugegeben, gefolgt von einem Tropfen einer 1.0 M CuCN·2LiCl Lösung in THF (ca. 0.02 mmol, ca. 0.4 mol%). Die Reaktion wurde bei 0 °C 1 h gerührt und dann mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (5 ml) abgebrochen. Die wässrige Phase wurde mit Essigsäureethylester extrahiert (3x5 ml), die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im

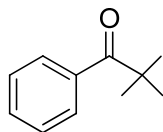
⁵⁸ P. Knochel, A. Gavryushin, V. Malakhov, A. Krasovskiy. Improved process for preparation of organometallic compounds by direct metalation of organic derivatives with metals in presence of lithium salts. *Ger. Offen.* **2007**.

⁵⁹ A. Krasovskiy, P. Knochel, *Synthesis* **2006**, 5, 890-891.

Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (CH_2Cl_2) gereinigt und lieferte **3c** (2.82 mmol, 504 mg, 94%) als farbloses Öl.

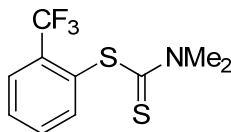
4.1.1.2 Lithiumchlorid-vermittelte Darstellung zinkorganischer Verbindungen

Herstellung von 2,2-Dimethyl-1-phenylpropan-1-on (**1c**):



1c wurde ausgehend von Iodbenzol (408 mg, 2.0 mmol), LiCl (127 mg, 3.0 mmol), und Zn (196 mg, 3.0 mmol) in THF (3.0 ml) nach AAV 1 (Variante B) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (6 h, 50 °C), die anschließend mit Pivalinsäurechlorid als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: Ummetallierung mit $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ (1.0 M Lösung in THF, 20 mol %, 0.4 mL) 5 min bei 0 °C, gefolgt von der Zugabe von Pivalinsäurechlorid (362 mg, 3.0 mmol) bei –20 °C. Die Reaktionsmischung wurde anschließend 1 h bei 25 °C gerührt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie gereinigt und ergab 2,2-Dimethyl-1-phenylpropan-1-on als farbloses Öl (**1c**; 292 mg, 90%). Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.⁶⁰

Herstellung von 2-(Trifluormethyl)phenyldimethyldithiocarbamat (**2c**):

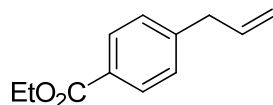


2c wurde ausgehend von 2-Iodbenzotrifluorid (544 mg, 2.0 mmol), LiCl (127 mg, 3.0 mmol), und Zn (196 mg, 3.0 mmol) in THF (3.0 ml) nach AAV 1 (Variante A) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (18 h), die anschließend mit Tetramethylthiuramdisulfid als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: Tetramethylthiuramdisulfid (529 mg, 2.2 mmol) wurde in 5 mL Dichlormethan gelöst und bei 0 °C zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde anschließend 1 h bei 25 °C gerührt. Das Rohprodukt wurde aus Heptan umkristallisiert und ergab 2-(Trifluormethyl)-phenyl-

⁶⁰ M. J. Schultz, S. S. Hamilton, D. R. Jensen, M. S. Sigman, *J. Org. Chem.* **2005**, 9, 3343.

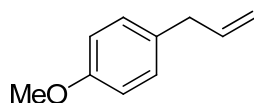
dimethyldithiocarbamat als weißen Feststoff (**2c**; 478 mg, 91%). Die analytischen Daten stimmen mit Literaturwerten überein.⁶¹

Herstellung von 4-Allylbenzoesäureethylester (3c):



3c wurde ausgehend von 4-Iodbenzoesäureethylester (553 mg, 2.0 mmol), LiCl (127 mg, 3.0 mmol), und Zn (196 mg, 3.0 mmol) in THF (3.0 ml) nach AAV 1 (Variante A) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (24 h), die anschließend mit Allylbromid als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: Allylbromid (266 mg, 2.2 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von 1 Tropfen von CuCN·2LiCl (1.0 M Lösung in THF, ca. 0.02 mmol, ca. 0.4 mol %) bei –20°C. Die Reaktionsmischung wurde anschließend 1 h bei 0 °C gerührt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie gereinigt und ergab 4-Allylbenzoesäureethylester als farbloses Öl (**3c**; 358 mg, 94%). Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.⁶²

Herstellung von 1-Allyl-4-methoxybenzol (4b):



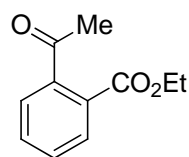
4b wurde ausgehend von 4-Iodanisol (468 mg, 2.0 mmol), LiCl (127 mg, 3.0 mmol), und Zn (196 mg, 3.0 mmol) in THF (3.0 ml) nach AAV 1 (Variante B) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (90 h), die anschließend mit Allylbromid als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: Allylbromid (266 mg, 2.2 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von 1 Tropfen von CuCN·2LiCl (1.0 M Lösung in THF, ca. 0.02 mmol, ca. 0.4 mol %) bei –20°C. Die Reaktionsmischung wurde anschließend 1 h bei 0 °C gerührt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie gereinigt und ergab 1-Allyl-4-methoxybenzol als farbloses Öl (**4b**; 278 mg, 94%). Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.⁶³

⁶¹ A. Krasovskiy, A. Gavryushin, P. Knochel, *Synlett* **2005**, 2691.

⁶² P. H. Lee, S. Sung, K. Lee, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3201.

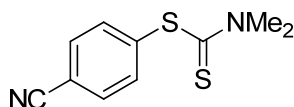
⁶³ P. Gomes, C. Gosmini, P. Corinne, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1043.

Herstellung von 2-Acetylbenzoesäureethylester (5b):



5b wurde ausgehend von 2-Iodbenzoesäureethylester (828 mg, 3.0 mmol), LiCl (190 mg, 4.5 mmol), und Zn (293 mg, 4.5 mmol) in THF (5.0 ml) nach AAV 1 (Variante A) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (1 h), die anschließend mit Acetylchlorid als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: Ummetallierung mit CuCN·2LiCl (1.0 M Lösung in THF, 20 mol %) 5 min bei 0 °C, gefolgt von der Zugabe von Acetylchlorid (471 mg, 6.0 mmol) bei –20 °C. Die Reaktionsmischung wurde anschließend 1 h bei 0 °C gerührt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie gereinigt und ergab 2-Acetylbenzoesäureethylester als farbloses Öl (**5b**; 519 mg, 90%). Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.⁶⁴

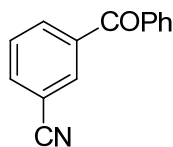
Herstellung von 4-(Cyanophenyl)dimethyldithiocarbamat (6b):



6b wurde ausgehend von 4-Iodbenzonitril (458 mg, 2.0 mmol), LiCl (127 mg, 3.0 mmol), und Zn (196 mg, 3.0 mmol) in THF (3.0 ml) nach AAV 1 (Variante B) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (3 h), die anschließend mit Tetramethylthiuramdisulfid als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: Tetramethylthiuramdisulfid (529 mg, 2.2 mmol) wurde in 5 mL Dichlormethan gelöst und bei 0 °C zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde anschließend 1 h bei 25 °C gerührt. Das Rohprodukt wurde aus Heptan umkristallisiert und ergab 4-(Cyanophenyl)-dimethyldithiocarbamat als weißen Feststoff (**6b**; 396 mg, 89%). Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.⁶¹

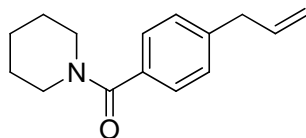
⁶⁴ I. Kazmierski, M. Bastienne, C. Gosmini, J.-M. Paris, J. Perichon, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 936.

Herstellung von 3-Benzoylbenzonitril (7b):



7b wurde ausgehend von 3-Iodbenzonitril (458 mg, 2.0 mmol), LiCl (127 mg, 3.0 mmol), und Zn (196 mg, 3.0 mmol) in THF (3.0 ml) nach AAV 1 (Variante B) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (3 h), die anschließend mit Benzoylchlorid als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: Ummetallierung mit CuCN·2LiCl (1.0 M Lösung in THF, 20 mol %) 5 min bei 0 °C, gefolgt von der Zugabe von Benzoylchlorid (562 mg, 4.0 mmol) bei -20 °C. Die Reaktionsmischung wurde anschließend 1 h bei 25 °C gerührt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie gereinigt und ergab 3-Benzoylbenzonitril als farbloses Öl (**7b**; 365 mg, 88%). Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.⁶⁵

Herstellung von 1-(4-Allylbenzoyl)piperidin (8b):

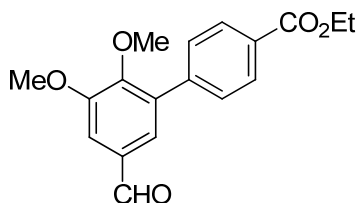


8b wurde ausgehend von 1-(4-Iodbenzoyl)-piperidin (630 mg, 2.0 mmol), LiCl (127 mg, 3.0 mmol), und Zn (196 mg, 3.0 mmol) in THF (5.0 ml) nach AAV 1 (Variante A) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (24 h), die anschließend mit Allylbromid als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: Allylbromid (266 mg, 2.2 mmol) wurde bei -20 °C zugegeben, gefolgt von CuCN·2LiCl (1.0 M Lösung in THF, 1 Tropfen, ca. 0.02 mmol, ca. 0.4 mol %). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 1 h bei 0 °C gerührt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie gereinigt und ergab 1-(4-Allylbenzoyl)-piperidin als weißen Feststoff (**8b**; 440 mg, 96%). Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.⁶⁶

⁶⁵ C. Duplais, F. Bures, I. Sapountzis, T. Korn, J. Cahiez, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2968.

⁶⁶ L. Boymond, M. Rottlaender, G. Cahiez, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 1701.

Herstellung von 5'-Formyl-2',3'-dimethoxybiphenyl-4-carbonsäureethylester (9b):



9b wurde ausgehend von 3-Iod-4,5-dimethoxybenzaldehyd (584 mg, 2.0 mmol), LiCl (127 mg, 3.0 mmol), und Zn (196 mg, 3.0 mmol) in THF (5.0 ml) nach AAV 1 (Variante A) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (12 h), die anschließend mit 4-Iodbenzoesäureethylester als Elektrophil abgefangen wurde (*Note*: Nach der erfolgten Zink-Insertion soll Überschuss an Zink durch eine Filtration unter Argon entfernt werden, da sich die zinkorganische Verbindung in Anwesenheit von Zink schnell zersetzt). Abfangreaktion mit einem Elektrophil: 1 mol % von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ wurde bei 25 °C zugegeben, gefolgt von 4-Iodbenzoesäureethylester (442 mg, 1.6 mmol). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 6 h bei 25 °C gerührt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie gereinigt und ergab 5'-Formyl-2',3'-dimethoxybiphenyl-4-carbonsäureethylester (**9b**; 534mg, 85%) als weißen Feststoff (Smp. = 62 – 63 °C).

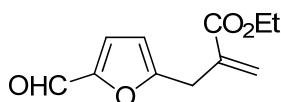
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ/ppm = 9.98 (s, 1 H); 8.16 (d, J = 8.6 Hz, 2 H); 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2 H); 7.52 (brs, 2 H); 4.44 (q, J = 7.2 Hz, 2 H); 4.02 (s, 3 H); 3.73 (s, 3 H); 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ/ppm = 191.2; 166.6; 154.1; 152.2; 141.8; 135.4; 132.7; 130.0; 129.8; 129.4; 127.1; 110.5; 61.3; 61.2; 56.4; 14.6.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 314 (M^+ , 100); 286 (9); 270 (9); 269 (42); 226 (8); 199 (12).

HR-MS: ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_5$) theoretisch: 314.1154 gemessen: 314.1143.

Herstellung von 2-[(5-Formyl-2-furyl)methyl]acrylsäureethylester (10b):



10b wurde ausgehend von 2-Iodfuran-5-carbaldehyd (444 mg, 2.0 mmol), LiCl (127 mg, 3.0 mmol), und Zn (196 mg, 3.0 mmol) in THF (5.0 ml) nach AAV 1 (Variante A) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (2.5 h), die anschließend mit 2-(Brommethyl)acrylsäure als Elektrophil abgefangen wurde (*Note*: Nach der erfolgten Zink-Insertion soll Überschuss an Zink entfernt werden, da sich die zinkorganische Verbindung in

Anwesenheit von Zink schnell zersetzt). Abfangreaktion mit einem Elektrophil: 2-(Brommethyl)acrylsäure (425 mg, 2.2 mmol) wurde bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben, gefolgt von $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (1.0 M Lösung in THF, 1 Tropfen, ca. 0.02 mmol, ca. 0.4 mol %). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 1 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie gereinigt und ergab 2-[(5-Formyl-2-furyl)methyl]acrylsäureethylester als farbloses Öl (**10b**; 360 mg, 81%).

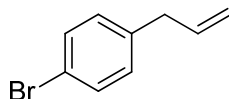
^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ/ppm = 9.31 (s, 1 H); 6.75 (d, J = 3.5 Hz, 1 H); 6.21 (s, 1 H); 6.00 (d, J = 3.5 Hz, 1 H); 5.40 (s, 1 H); 4.01 (q, J = 7.2 Hz, 2 H); 3.53 (s, 2 H); 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ/ppm = 176.9; 165.9; 159.7; 152.5; 136.0; 127.8; 122.3; 110.0; 61.0; 31.2; 14.1.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 208 (M^+ , 11); 163 (16); 162 (36); 135 (14); 134 (100); 105 (19); 79 (17); 78 (13); 77 (27); 51 (12).

HR-MS: ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$) theoretisch: 208.0736 gemessen: 208.0733.

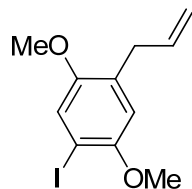
*Herstellung von 1-Allyl-4-brombenzol (**11b**):*



11b wurde ausgehend von 4-Iodbrombenzol (849 mg, 3.0 mmol), LiCl (190 mg, 4.5 mmol), und Zn (293 mg, 4.5 mmol) in THF (5.0 ml) nach AAV 1 (Variante B) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (6 h), die anschließend mit Allylbromid als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: Allylbromid (399 mg, 3.3 Äquiv.) wurde bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben, gefolgt von $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (1.0 M Lösung in THF, 1 Tropfen, ca. 0.02 mmol, ca. 0.4 mol %). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 1 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie gereinigt und ergab 1-Allyl-4-brombenzol als weißen Feststoff (**11b**; 479 mg, 81%). Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.⁶⁷

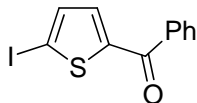
⁶⁷ J. Mueller, M. Brunnbauer, M. Schmidt, A. Zimmermann, A. Terfort, *Synthesis* **2005**, 998.

Herstellung von 1-Allyl-4-iod-2,5-dimethoxybenzol (12b):



12b wurde ausgehend von 1,4-Diod-2,5-dimethoxybenzol (780 mg, 2.0 mmol), LiCl (127 mg, 3.0 mmol), und Zn (196 mg, 3.0 mmol) in THF (7.0 ml) nach AAV 1 (Variante B) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (120 h), die anschließend mit Allylbromid als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: Allylbromid (266 mg, 2.2 mmol) wurde bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben, gefolgt von $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (1.0 M Lösung in THF, 1 Tropfen, ca. 0.02 mmol, ca. 0.4 mol %). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 1 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie gereinigt und ergab 1-Allyl-4-iod-2,5-dimethoxybenzol als weißen Feststoff (**12b**; 541 mg, 89%). Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein. Fehler! Textmarke nicht definiert.

Herstellung von (5-Iod-2-thienyl)(phenyl)methanon (13b):



13b wurde ausgehend von 2,5-Diidothiophen (1007 mg, 3.0 mmol), LiCl (190 mg, 4.5 mmol), und Zn (293 mg, 4.5 mmol) in THF (7.0 ml) nach AAV 1 (Variante A) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (10 min), die anschließend mit Benzoylchlorid als Elektrophil abgefangen wurde (*Note*: Das kommerziell erhältliche 2,5-Diidothiophen (gelblich gefärbt) soll vor der Reaktion aus Hexan umkristallisiert werden). Abfangreaktion mit einem Elektrophil: Ummetallierung mit $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (1.0 M Lösung in THF, 20 mol %) 5 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Benzoylchlorid (843 mg, 6.0 mmol) wurde anschließend bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 1 h bei $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie gereinigt und ergab (5-Iod-2-thienyl)-phenylmethanon (**13b**; 886 mg, 94%) als weiße Kristalle (Smp. = $132\text{--}133\text{ }^{\circ}\text{C}$).

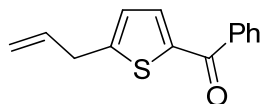
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ/ppm = 7.84 (m, 2 H); 7.62 (m, 1 H); 7.51 (m, 1 H); 7.35 (d, J = 4.0 Hz, 1 H); 7.28 (d, J = 4.0 Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ/ppm = 187.0; 149.8; 138.4; 137.9; 136.0; 132.9; 129.4; 128.9; 86.3.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 313 (M⁺, 100); 237 (57); 187 (12); 105 (35); 82 (11); 77 (24); 51 (8).

HR-MS: (C₁₁H₇IOS) theoretisch: 313.9262 gemessen: 313.9240.

Herstellung von (5-Allyl-2-thienyl)-phenylmethanon (13c):



13c wurde ausgehend von **13b** (314 mg, 1.0 mmol), LiCl (64 mg, 1.5 mmol), und Zn (98 mg, 1.5 mmol) in THF (4.0 ml) nach AAV 1 (Variante A) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (10 min), die anschließend mit Allylbromid als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: Allylbromid (133 mg, 1.1 mmol) wurde bei –20 °C zugegeben, gefolgt von CuCN·2LiCl (1.0 M Lösung in THF, 1 Tropfen, ca. 0.02 mmol, ca. 0.4 mol %). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 1 h bei 0 °C gerührt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie gereinigt und ergab (5-Allyl-2-thienyl)-phenylmethanon (**13c**; 199 mg, 87%) als farbloses Öl.

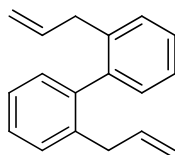
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ /ppm = 7.86 (m, 2 H); 7.60 (m, 1 H); 7.50 (m, 3 H); 6.90 (dt, J = 3.7 Hz, J = 0.9 Hz, 1 H); 6.03 (m, 1 H); 5.22 (m, 2 H); 3.60 (dq, J = 6.6 Hz, J = 1.2 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ /ppm = 188.4; 153.7; 142.2; 138.6; 135.8; 135.4; 132.4; 129.4; 128.7; 126.4; 117.8; 35.2.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 228 (M⁺, 100); 152 (9); 151 (84); 123 (17); 105 (70); 79 (12); 77 (42).

HR-MS: (C₁₄H₁₂OS) theoretisch: 228.0609 gemessen: 228.0601.

Herstellung von 2,2'-Diallylbiphenyl (14c):



14c wurde ausgehend von 2,2'-Diiodbiphenyl (1218 mg, 3.0 mmol), LiCl (636 mg, 15 mmol), und Zn (975 mg, 15 mmol) in THF (7.0 ml) nach AAV 1 (Variante A) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (24 h), die anschließend mit Allylbromid als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: Allylbromid (871 mg, 7.2 mmol) wurde bei –20 °C zugegeben, gefolgt von CuCN·2LiCl (1.0 M Lösung in THF, 1 Tropfen, ca. 0.02 mmol, ca. 0.4 mol %). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 1 h bei 0 °C gerührt.

Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie gereinigt und ergab 2,2'-Diallylbiphenyl (**14c**; 541 mg, 77%) als weißen Feststoff.

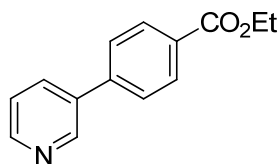
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ/ppm = 7.29 (m, 8 H); 5.81 (m, 2 H); 4.88 (m, 4 H); 3.11 (brd, 4 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ/ppm = 141.2; 138.2; 137.6; 130.3; 129.5; 127.8; 126.2; 116.1; 38.0.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 234 (M⁺, 40); 219 (42); 205 (52); 204 (15); 203 (23); 193 (43); 192 (23); 191 (38); 190 (17); 189 (19); 179 (33); 178 (100); 165 (47).

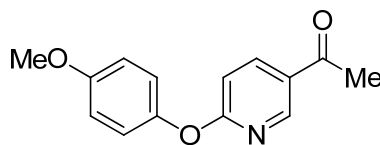
HR-MS: (C₁₈H₁₈) theoretisch: 234.1409 gemessen: 234.1406.

Herstellung von 4-Pyridin-3-ylbenzoesäureethylester (15b):



15b wurde ausgehend von 3-Iodpyridin (410 mg, 2.0 mmol), LiCl (127 mg, 3.0 mmol), und Zn (196 mg, 3.0 mmol) in THF (5.0 ml) nach AAV 1 (Variante A) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (8 h), die anschließend mit 4-Iodbenzoesäureethylester als Elektrophil abgefangen wurde (*Note:* zinkorganische Verbindung hat gelbe Farbe). Abfangreaktion mit einem Elektrophil: 1 mol % von Pd(PPh₃)₄ wurde bei 25 °C zugegeben, gefolgt von 4-Iodbenzoesäureethylester (442 mg, 1.6 mmol). Die Reaktion verlief exotherm und wurde nach 5 min komplett. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie gereinigt und ergab 4-Pyridin-3-ylbenzoesäureethylester (**15b**; 395 mg, 87%) als weißen Feststoff. Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.⁶⁸

Herstellung von 1-[6-(4-Methoxyphenoxy)pyridin-3-yl]ethanon (16b):



⁶⁸ R. W. Hartmann, M. Reichert, *Arch. Pharm.* **2000**, 333, 145.

16b wurde ausgehend von 5-Iod-2-(4-methoxyphenoxy)pyridin (654 mg, 2.0 mmol), LiCl (127 mg, 3.0 mmol), und Zn (196 mg, 3.0 mmol) in THF (5.0 ml) nach AAV 1 (Variante A) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (24 h), die anschließend mit Acetylchlorid als Elektrophil abgefangen wurde (*Note*: zinkorganische Verbindung hat braune Farbe). Abfangreaktion mit einem Elektrophil: CuCN·2LiCl (1.0 M Lösung in THF, 20 mol %) wurde bei 0 °C zugegeben und 5 min gerührt. Acetylchlorid (314 mg, 4.0 mmol) wurde anschließend bei –20 °C zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 1 h bei 25 °C gerührt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie gereinigt und ergab 1-[6-(4-Methoxyphenoxy)pyridin-3-yl]ethanon (**16b**; 457 mg, 94%) als weiße Kristalle.

(Smp. = 36 - 40 °C).

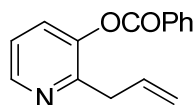
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ/ppm = 8.78 (dd, $J_2 = 2.5$ Hz, $J_2 = 0.6$ Hz, 1 H); 8.26 (dd, $J_2 = 8.6$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1 H); 7.10 (d, $J_1 = 9.3$ Hz, 2 H); 6.97 (m, 3 H); 3.85 (s, 3 H); 2.59 (s, 3 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ/ppm = 195.6; 167.1; 157.3; 150.0; 146.8; 139.4; 128.3; 122.7; 115.1; 111.2; 55.9; 26.7.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 243 (M⁺, 100); 242 (14); 228 (45); 200 (46); 173 (9); 172 (10); 77 (9); 43 (30).

HR-MS: (C₁₄H₁₃NO₃) theoretisch: 243.0895 gemessen: 243,0876.

Herstellung von 2-Allylpyridin-3-carbonsäurebenzoeester (17b):



17b wurde ausgehend von Benzoesäure-(3-iodpyridinyl)-ester (650 mg, 2.0 mmol), LiCl (127 mg, 3.0 mmol), und Zn (196 mg, 3.0 mmol) in THF (5.0 ml) nach AAV 1 (Variante A) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (12 h), die anschließend mit Allylbromid als Elektrophil abgefangen wurde (*Note*: zinkorganische Verbindung hat braune Farbe). Abfangreaktion mit einem Elektrophil: Allylbromid (133 mg, 1.1 mmol) wurde bei –20 °C zugegeben, gefolgt von CuCN·2LiCl (1.0 M Lösung in THF, 1 Tropfen, ca. 0.02 mmol, ca. 0.4 mol %). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 1 h bei 0 °C gerührt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie gereinigt und ergab 2-Allylpyridin-3-carbonsäurebenzoeester (**17b**; 407 mg, 85%) als farbloses Öl.

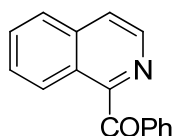
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ/ppm = 8.52 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1 H); 8.24 (m, 2 H); 7.71 (m, 1 H); 7.58 (m, 3 H); 7.30 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1 H); 6.06 (m, 1 H); 5.13 (m, 2 H); 3.65 (brd, *J* = 6.7 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ/ppm = 164.7; 153.0; 147.1; 146.0; 134.3; 132.9; 130.7; 130.5; 129.1; 129.0; 122.7; 116.1; 37.8.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 239 (M⁺, 18); 238 (9); 134 (8); 106 (8); 105 (100); 77 (44).

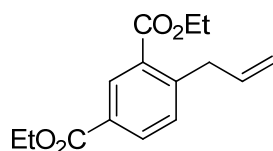
HR-MS: (C₁₅H₁₃NO₂) theoretisch: 239.0946 gemessen: 239.0926.

Herstellung von 1-Isochinolinyphenylketon (18b):



18b wurde ausgehend von 1-Iodisochinolin (510 mg, 2.0 mmol), LiCl (127 mg, 3.0 mmol), und Zn (196 mg, 3.0 mmol) in THF (5.0 ml) nach AAV 1 (Variante A) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (12 h), die anschließend mit Benzoylchlorid als Elektrophil abgefangen wurde (*Note*: zinkorganische Verbindung hat braune Farbe). Abfangreaktion mit einem Elektrophil: CuCN·2LiCl (1.0 M Lösung in THF, 20 mol %) wurde bei 0 °C zugegeben und 5 min gerührt. Benzoylchlorid (562 mg, 4.0 mmol) wurde anschließend bei –20 °C zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 1 h bei 25 °C gerührt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie gereinigt und ergab 1-Isochinolinyphenylketon (**18b**; 420mg, 90%) als weißen Feststoff. Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.⁶⁹

Herstellung von 4-Allylisophthalsäurediethylester (19c):



19c wurde ausgehend von 4-Bromisophthalsäurediethylester (602 mg, 2.0 mmol), LiCl (127 mg, 3.0 mmol), und Zn (196 mg, 3.0 mmol) in THF (5.0 ml) nach AAV 1 (Variante A) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (12 h), die anschließend mit Allylbromid als

⁶⁹ C. C. Silveira, C. R. Bernardi, A. L. Braga, T. S.Kaufman, *Syn. Lett.* **2002**, 6, 907.

Elektrophil abgefangen wurde (*Note*: zinkorganische Verbindung hat dunkelrote Farbe). Abfangreaktion mit einem Elektrophil: Allylbromid (266 mg, 2.2 mmol) wurde bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben, gefolgt von $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (1.0 M Lösung in THF, 1 Tropfen, ca. 0.02 mmol, ca. 0.4 mol %). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 1 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie gereinigt und ergab 4-Allylisophthalsäurediethylester (**19b**; 472 mg, 90%) als farbloses Öl.

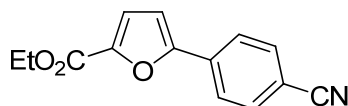
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ/ppm = 8.54 (d, J = 1.8 Hz, 1 H); 8.11 (dd, J_1 = 1.8 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 1 H); 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1 H); 6.02 (m, 1 H); 5.07 (m, 2 H); 4.42 (m, 4 H); 3.83 (brd, J = 6.5 Hz, 2 H); 1.43 (m, 6 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ/ppm = 167.2; 166.1; 146.6; 136.8; 133.9; 132.8; 132.0; 131.3; 129.0; 116.5; 61.5; 61.4; 38.6; 14.6; 14.5.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 262 (M⁺, 63); 247 (62); 234 (12); 220 (14); 219 (100); 218 (18); 217 (90); 206 (13); 191 (14); 189 (28); 188 (16); 171 (32); 145 (11); 144 (11); 143 (14); 117 (43); 116 (20); 115 (64)

HR-MS: ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$) theoretisch: 262.1205 gemessen: 262.1185.

Herstellung von 5-(4-cyanophenyl)-2-furancarbonsäureethylester (20c):



20c wurde ausgehend von 2-Iodfuran-5-carbonsäureethylester (532 mg, 2.0 mmol), LiCl (127 mg, 3.0 mmol), und Zn (196 mg, 3.0 mmol) in THF (5.0 ml) nach AAV 1 (Variante A) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (12 h), die anschließend mit 4-Iodobenzonitril als Elektrophil abgefangen wurde (*Note*: zinkorganische Verbindung hat dunkelrote Farbe). Abfangreaktion mit einem Elektrophil: 1 mol % von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ wurde bei $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben, gefolgt von 4-Iodobenzonitril (367 mg, 1.6 mmol). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 6 h bei $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie gereinigt und ergab 5-(4-cyanophenyl)-2-furancarbonsäureethylester (**20c**; 430 mg, 89%) als weißen Feststoff.

(Smp = $143\text{--}144\text{ }^{\circ}\text{C}$)

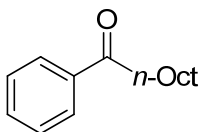
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ/ppm = 7.89 (brd, J = 8.4 Hz, 2 H); 7.72 (brd, J = 8.4 Hz, 2 H); 7.27 (d, J = 3.7 Hz, 1 H); 6.90 (d, J = 3.7 Hz, 1 H); 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2 H); 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ/ppm = 158.7; 155.2; 145.5; 133.6; 132.9; 125.3; 119.8; 118.8; 112.2; 109.7; 61.5; 14.6.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 241 (M⁺, 100); 213 (93); 197 (20); 196 (55); 169 (48); 141 (11); 140 (76); 113 (13).

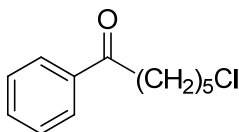
HR-MS: (C₁₄H₁₁NO₃) theoretisch: 241.0739 gemessen: 241.0717.

Herstellung von 1-Phenylnonan-1-on (21b):



21b wurde ausgehend von 1-Bromoctan (580 mg, 3.0 mmol), LiCl (191 mg, 4.5 mmol), und Zn (293 mg, 4.5 mmol) in THF (5.0 ml) nach AAV 1 (Variante B) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (24 h), die anschließend mit Benzoylchlorid als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: 0.1 mol% Pd(dba)₂ und 0.2 mol% S-Phos wurden bei 25 °C zugegeben, gefolgt von Benzoylchlorid (338 mg, 2.4 mmol). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 30 min bei 25 °C gerührt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie gereinigt und ergab 1-Phenylnonan-1-on (**21b**; 582 mg, 89%) als weißen Feststoff. Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.⁷⁰

Herstellung von 6-Chlor-1-phenylhexan-1-on (22b):

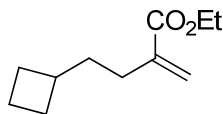


22b wurde ausgehend von 1-Brom-5-chlorpentan (557 mg, 3.0 mmol), LiCl (191 mg, 4.5 mmol), und Zn (293 mg, 4.5 mmol) in THF (5.0 ml) nach AAV 1 (Variante B) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (12 h), die anschließend mit Benzoylchlorid als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: 0.1 mol% Pd(dba)₂ und 0.2 mol% S-Phos wurden bei 25 °C zugegeben, gefolgt von Benzoylchlorid (338 mg, 2.4 mmol). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 30 min bei 25 °C gerührt. Das Rohprodukt wurde mit

⁷⁰ D. Wang, Z. Zhang, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4645.

Säulenchromatographie gereinigt und ergab 6-Chlor-1-phenylhexan-1-on (**22b**; 563 mg, 89%) als weißen Feststoff. Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.⁷¹

*Herstellung von 2-(2-cyclobutylethyl)acrylsäureethylester (**23b**):*



23b wurde ausgehend von (Brommethyl)cyclobutan (298 mg, 2.0 mmol), LiCl (127 mg, 3.0 mmol), und Zn (196 mg, 3.0 mmol) in THF (3.0 ml) nach AAV 1 (Variante B) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (50 h), die anschließend mit 2-(Brommethyl)acrylsäure als Elektrophil abgefangen wurde (*Note*: Es darf keinen Überschuss an Elektrophil zugegeben werden). Abfangreaktion mit einem Elektrophil: 2-(Brommethyl)acrylsäure (386 mg, 2.0 mmol) wurde bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben, gefolgt von $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (1.0 M Lösung in THF, 1 Tropfen, ca. 0.02 mmol, ca. 0.4 mol %). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 1 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie gereinigt und ergab 2-(2-Cyclobutylethyl)-acrylsäureethylester als farbloses Öl (**23b**; 299 mg, 82%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ/ppm = 6.09 (brs, 1 H); 5.47 (q, J = 1.4 Hz, 1 H); 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2 H); 2.26 (m, 1 H); 2.18 (m, 2 H); 2.03 (m, 2 H); 1.80 (m, 2 H); 1.56 (m, 4 H); 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H).

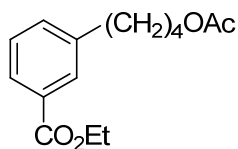
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ/ppm = 167.6; 141.3; 124.3; 60.7; 35.9; 35.8; 29.7; 28.4; 18.6; 14.4.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 182 (M^+ , 14); 154 (28); 153 (25); 139 (54); 137 (21); 126 (41); 125 (29); 111 (77); 109 (50); 108 (19); 108 (31); 86 (25); 81 (100); 80 (52); 79 (58); 67 (41); 41 (52).

HR-MS: ($\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$) theoretisch: 182.1307 gemessen: 182.1319.

⁷¹ J. I. Dailey, R. S. Hays, H. Lee, R. M. Mitchell, J. J. Ries, R. G. Landolt, H. H. Husmann, J. B. Lockridge, W. H. Hendrickson, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2568.

Herstellung von 3-[4-(acetyloxy)butyl]benzoesäureethylester (**24b**):



24b wurde ausgehend von Essigsäure-(4-brombutyl)ester (390 mg, 2.0 mmol), LiCl (127 mg, 3.0 mmol), und Zn (196 mg, 3.0 mmol) in THF (3.0 ml) nach AAV 1 (Variante B) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (3 h), die anschließend mit 3-Iodbenzoesäureethylester als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: 0.1 mol% Pd(dba)₂ und 0.2 mol% S-Phos wurden bei 25 °C zugegeben, gefolgt von 3-Iodbenzoesäureethylester (442 mg, 1.6 mmol). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 6 h bei 25 °C gerührt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie gereinigt und ergab 3-[4-(Acetyloxy)butyl]benzoesäureethylester (**24b**; 439 mg, 83%) als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ/ppm = 7.93-7.85 (m, 2H), 7.22-7.10 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 2.66 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.68-1.60 (m, 4H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

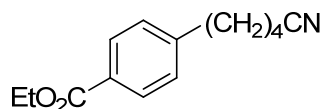
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ/ppm = 173.0, 166.8, 141.2, 133.3, 130.6, 129.1, 129.0, 127.3, 61.7, 60.7, 36.2, 30.1, 28.7, 20.4, 13.8.

IR (KBr): ν/cm⁻¹ = 2935 (w), 1719 (vs), 1279 (s), 1257(s), 1109 (w), 745 (s).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 264 (12, M⁺), 219 (40), 176 (43), 158 (37), 148 (41), 131 (47).

HR-MS: (C₁₅H₂₀O₄) theoretisch: 264.1362 gemessen: 264.1381.

Herstellung von 4-(4-cyanobutyl)benzoesäureethylester (**25b**):



25b wurde ausgehend von 4-Cyano-1-brombutan (324 mg, 2.0 mmol), LiCl (127 mg, 3.0 mmol), und Zn (196 mg, 3.0 mmol) in THF (3.0 ml) nach AAV 1 (Variante B) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (6 h), die anschließend mit 4-Iodbenzoesäureethylester als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: 0.1 mol% Pd(dba)₂ und 0.2 mol% S-Phos wurden bei 25 °C zugegeben, gefolgt von 4-Iodbenzoesäureethylester (442 mg, 1.6 mmol). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 6 h bei 25 °C gerührt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie gereinigt und ergab 4-(4-Cyanobutyl)-benzoesäureethylester (**25b**; 407 mg, 88%) als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ /ppm = 7.96-7.92 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 2H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.35-2.30 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

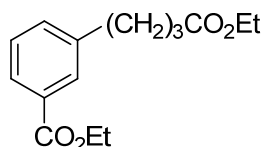
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ /ppm = 166.4, 146.5, 129.7, 129.6, 128.2, 128.1, 119.3, 60.7, 34.9, 29.8, 24.7, 19.9, 14.2.

IR (KBr): ν /cm⁻¹ = 2937 (m), 1714 (vs), 1278 (vs), 1178(m), 1104 (s), 762 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 231 (12, M⁺), 187 (13), 186 (100), 185 (44), 163 (22).

HR-MS: (C₁₄H₁₇O₂N) theoretisch: 231.1259 gemessen: 231.1260.

Herstellung von 3-(4-ethoxy-4-oxobutyl)benzoesäureethylester (26b):



26b wurde ausgehend von 4-Brombutansäureethylester (407 mg, 2.0 mmol), LiCl (127 mg, 3.0 mmol), und Zn (196 mg, 3.0 mmol) in THF (3.0 ml) nach AAV 1 (Variante B) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (1 h), die anschließend mit 3-Iodbenzoesäureethylester als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: 0.1 mol% Pd(dba)₂ und 0.2 mol% S-Phos wurden bei 25 °C zugegeben, gefolgt von 3-Iodbenzoesäureethylester (442 mg, 1.6 mmol). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 6 h bei 25 °C gerührt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie gereinigt und ergab 3-(4-Ethoxy-4-oxobutyl)-benzoesäureethylester (**25b**; 492 mg, 93%) als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ /ppm = 8.06-8.02 (m, 1H), 7.88-7.80 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 4.38 (td, J_1 = 14.5 Hz, J_2 = 7.1 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.39 (dt, J_1 = 8.5 Hz, J_2 = 7.1 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

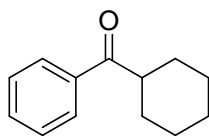
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ /ppm = 173.3, 166.7, 141.7, 140.4, 133.0, 129.5, 128.4, 127.3, 60.8, 60.3, 34.9, 33.5, 26.4, 14.3, 14.2.

IR (KBr): ν /cm⁻¹ = 2982 (w), 1721 (vs), 1280 (s), 1197(s), 749 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 219 (57), 218 (96), 190 (100), 177 (59), 149 (75), 117 (55), 105 (47), 90 (29).

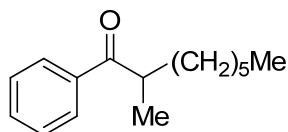
HR-MS: (C₁₅H₂₀O₄) theoretisch: 264.1362 gemessen: 264.1333.

Herstellung von Cyclohexyl(phenyl)methanon (**27b**):



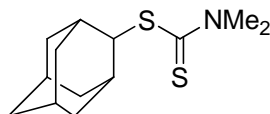
27b wurde ausgehend von Bromcyclohexan (489 mg, 3.0 mmol), LiCl (191 mg, 4.5 mmol), und Zn (293 mg, 4.5 mmol) in THF (3.0 ml) nach AAV 1 (Variante B) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (24 h), die anschließend mit Benzoylchlorid als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: 0.1 mol% Pd(dba)₂ und 0.2 mol% S-Phos wurden bei 25 °C zugegeben, gefolgt von 3-Iodbenzoesäureethylester (663 mg, 2.4 mmol). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 6 h bei 25 °C gerührt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie gereinigt und ergab Cyclohexyl(phenyl)methanon (**27b**; 525 mg, 93%) als farbloses Öl.⁷²

Herstellung von 2-Methyl-1-phenyloctan-1-on (**28b**):



28b wurde ausgehend von 2-Bromooctan brombutan (386 mg, 2.0 mmol), LiCl (127 mg, 3.0 mmol), und Zn (196 mg, 3.0 mmol) in THF (3.0 ml) nach AAV 1 (Variante B) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (18 h), die anschließend mit Benzoylchlorid als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: 0.1 mol% Pd(dba)₂ und 0.2 mol% S-Phos wurden bei 25 °C zugegeben, gefolgt von 3-Iodbenzoesäureethylester (442 mg, 1.6 mmol). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 6 h bei 25 °C gerührt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie gereinigt und ergab 2-Methyl-1-phenyloctan-1-on (**28b**; 393 mg, 90%) als farbloses Öl. Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.⁷³

Herstellung von 2-Adamantyl dimethyldithiocarbamat (**29b**):



⁷² M. Ito, S. Kitahara, T. Ikariya, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6172.

⁷³ D. D. Tanner, J. J. Chen, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3842.

29b wurde ausgehend von 2-Bromadamantan (430 mg, 2.0 mmol), LiCl (127 mg, 3.0 mmol), und Zn (196 mg, 3.0 mmol) in THF (5.0 ml) nach AAV 1 (Variante B) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (24 h), die anschließend mit Tetramethylthiuramdisulfid als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: Tetramethylthiuramdisulfid (529 mg, 2.2 mmol) wurde in 5 mL Dichlormethan gelöst und bei 0 °C zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde anschließend 1 h bei 25 °C gerührt. Das Rohprodukt wurde aus Heptan umkristallisiert und ergab 2-Adamantyl-dimethyldithiocarbamat (**29b**; 404 mg, 79%) als weißen Feststoff.

(Smp = 110.5 - 111 °C)

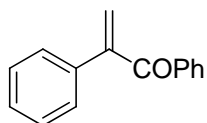
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ/ppm = 4.31 (s, 1 H), 3.44 (d, *J* = 44.2 Hz, 6 H), 2.14 (s, 2 H), 2.00-1.82 (m, 8 H), 1.75-1.60 (m, 4 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ/ppm = 197.2, 58.9, 38.6, 37.5, 33.8, 33.1, 27.4, 27.1.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 2912 (s), 2852 (m), 1494 (w), 1374 (m), 986 (m), 909 (vs), 733 (vs).

HR-MS: (C₁₃H₂₁NS₂) theoretisch: 255.1115 gemessen: 255.1090.

Herstellung von 1,2-Diphenylprop-2-en-1-on (30c):



30c wurde ausgehend von β-Bromstyrol (366 mg, 2.0 mmol), LiCl (127 mg, 3.0 mmol), und Zn (196 mg, 3.0 mmol) in THF (3.0 ml) nach AAV 1 (Variante A) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (24 h), die anschließend mit Benzoylchlorid als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: Ummetallierung mit CuCN·2LiCl (1.0 M Lösung in THF, 20 mol %) 5 min bei 0 °C, gefolgt von Benzoylchlorid (562 mg, 4.0 mmol) bei -20 °C. Die Reaktionsmischung wurde anschließend 1 h bei 25 °C gerührt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie gereinigt und ergab 1,2-Diphenylprop-2-en-1-on als farbloses Öl (**31c**; 337 mg, 81%). Die analytischen Daten stimmten mit Literaturwerten überein.⁷⁴

⁷⁴ Y.-S. Hon, T.-R. Hsu, C.-Y. Chen, Y.-H. Lin, F.-J. Chang, C.-H. Hsieh, P.-H. Szu, *Tetrahedron* **2003**, 59, 1509.

4.2 Preparation of Polyfunctionalized 2,6-Dimethoxypyrimidine Derivatives via Chemo- and Regioselective Direct Zinc Insertion *Synthesis* **2007**, 3915-3922.

Herstellung funktionalisierter 2,6-Dimethoxypyrimidin-Derivate über chemo- und regioselektive direkte Zink-Insertion

Zinkorganische Verbindungen sind wichtige metallorganische Zwischenstufen in der modernen organischen Synthese. Sie tolerieren eine breite Palette an funktionellen Gruppen und weisen eine hervorragende Reaktivität in Gegenwart geeigneter Katalysatoren (Pd, Cu, Ti u.a.) auf.⁴⁷ Die direkte Insertion von Zink in organische Halogenide ist eine allgemeine Methode zur Darstellung von funktionalisierten zinkorganischen Halogeniden. Eine Zink-Insertion in eine Csp^2 -X-Bindung ist schwieriger als in eine Csp^3 -X-Bindung und erfordert entweder die Verwendung von polaren Lösemitteln⁴⁸, wie z.B. HMPA, DMF, DMSO, Acetonitril oder Tetramethylharnstoff, erhöhte Reaktionstemperaturen oder die Verwendung von hochaktivem Zink („Rieke-Zink“).⁵⁰ Vor kurzem fanden wir, dass LiCl die Brom-Magnesium-Austauschreaktion bei Aryl- und Heteroaryl bromiden erheblich beschleunigt.⁵² Wir haben ein Protokoll für die Herstellung von funktionalisierten Aryl- und Alkylzinkverbindungen durch direkte Insertion von handelsüblichem Zn-Pulver in Gegenwart von LiCl in THF entwickelt.⁸³ Diese Methode ermöglicht eine einfache, effiziente Herstellung einer breiten Palette von funktionalisierten Aryl- und Heteroarylzinkverbindungen. Diese Ergebnisse ermutigten uns, die Zink-Insertion in verschiedene Uracil-Derivate zu untersuchen. Diese Klasse von Heterozyklen ist in der DNA und anderen biologisch-aktiven Verbindungen vertreten und stellt damit eine wichtige Klasse dar.⁷⁵ Funktionalisierung von Uracil-Derivaten erfordert vor allem Schützungen von Hydroxygruppen. Funktionelle Gruppen werden üblicherweise durch direkte Lithiierung⁷⁶ oder Brom-Lithium-Austausch⁷⁷ ausgehend von 2,6-Dialkoxy-5-Halogenpyrimidine eingefügt. Hierbei möchten wir unsere Ergebnisse für die Darstellung von Zink-metallierten Uracilderivaten durch eine direkte regioselektive Zink-Insertion in die halogenierten 2,6-Dimethoxypyrimidine präsentieren, sowie die Abfangreaktionen der zinkorganischen Verbindungen mit Elektrophilen.

⁷⁵ (a) T. Sakamoto; Y. Kondo; S. Sato; H. J. Yamanaka. *Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 459. (b) Lagoja, I. M. *Chem. Biodiversity* **2005**, 2, 1.

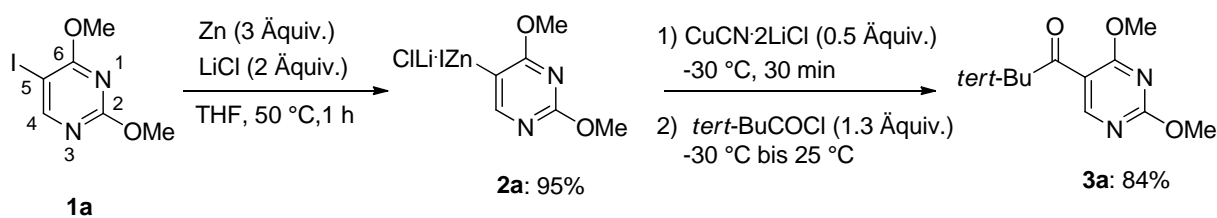
⁷⁶ (a) R. F. Schinazi; W. H. Prusoff. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 841. (b) S. A. Chan; G. Chen; R. Guo; J. Wu. *PCT Int. Appl.* 2005108377, **2005**.

⁷⁷ (a) B. L. De Corte; W. A. Kinney; L. Liu; S. Ghosh; L. Brunner; W. J. Hoekstra; R. J. Santulli; R. W. Tuman; J. Baker; C. Burns; J. C. Proost; B. A. Tounge; B. P. Damiano; B. E. Maryanoff; D. L. Johnson; R. A. Galembo. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 5227. (b) C. B. Reese; Q. Wu. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 3160.

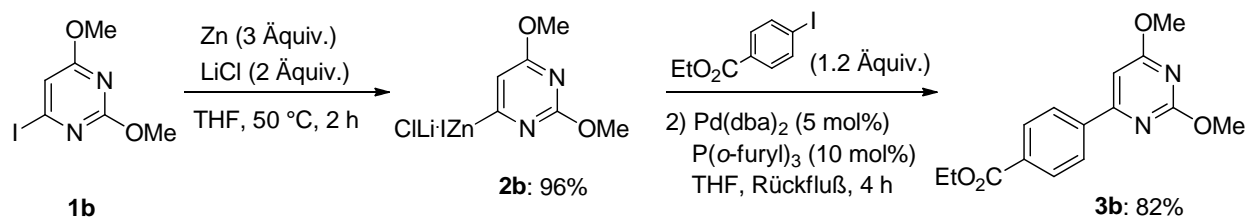
Ergebnisse und Diskussion.

Zunächst setzten wir 5-Iod-2,6-dimethoxypyrimidin⁷⁸ (**1a**, Verfahren 1, Schema 1) mit kommerziell erhältlichem Zinkstaub (3.0 Äquiv.) in Gegenwart von LiCl (2.0 Äquiv.) in THF um. Nach einer Stunde bei 50 °C wurde eine vollständige Umsetzung von **1a** beobachtet und die entsprechende zinkorganische Verbindung **2a** in 95% Ausbeute erhalten⁵⁹.

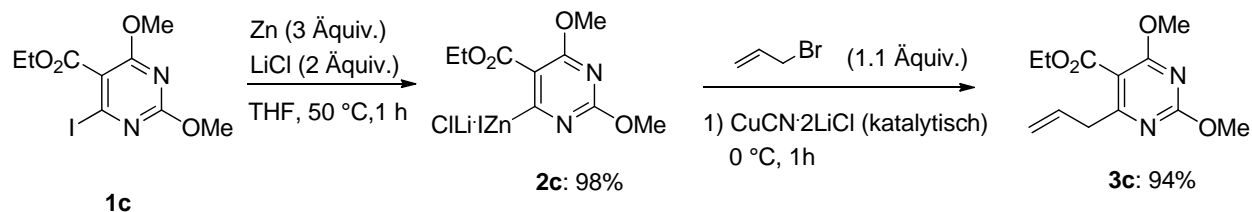
Verfahren 1



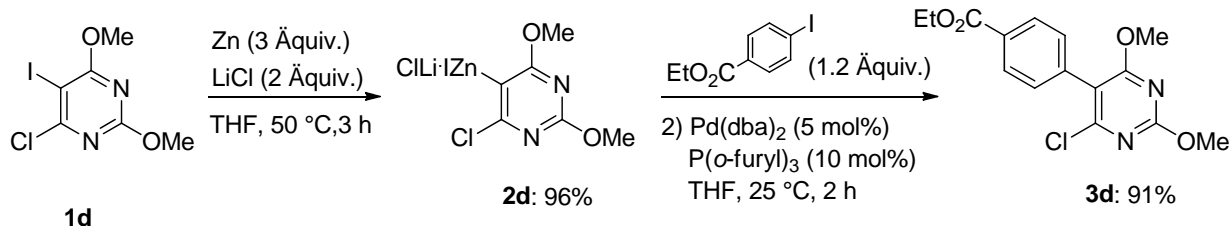
Verfahren 2



Verfahren 3

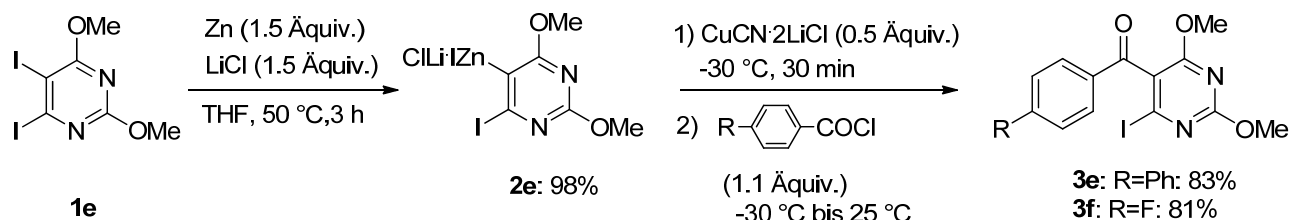


Verfahren 4

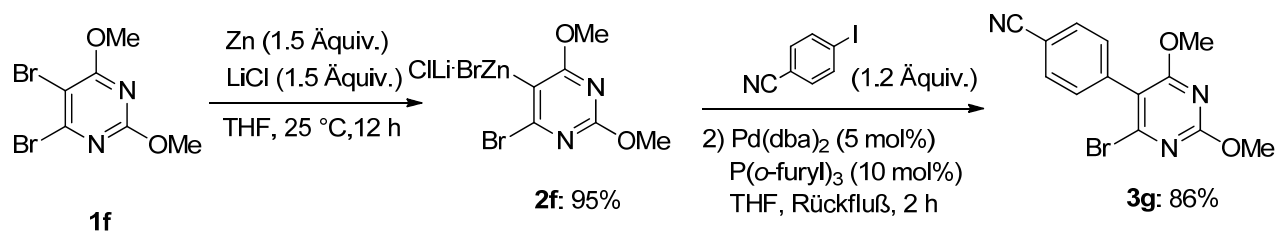


⁷⁸ B. Das; N. G. Kundu. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 855.

Verfahren 5



Verfahren 6



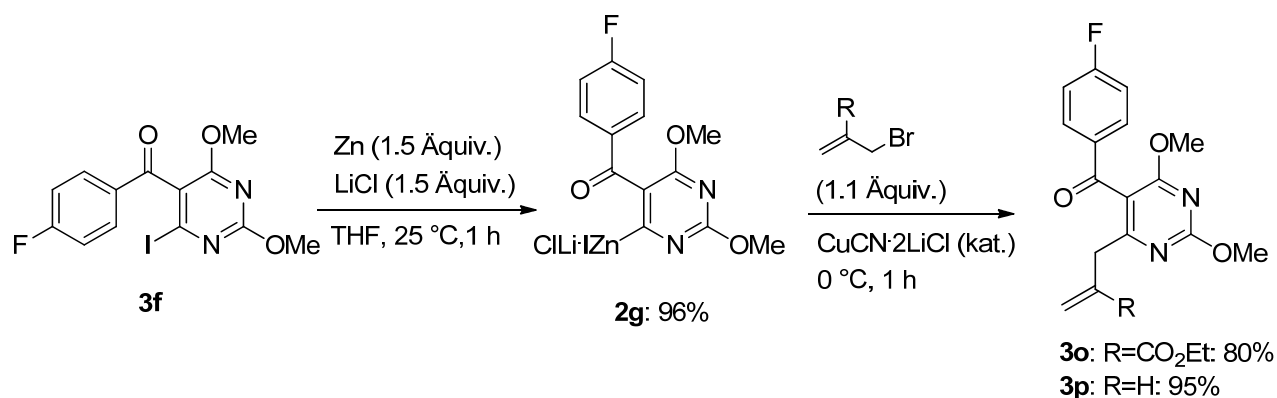
Schema 1. Zink-Insertion in diverse funktionalisierte 2,6-Dimethoxypyrimidine

Anschließende Transmetallierung mit CuCN·2 LiCl (0.5 Äquiv.) und die Reaktion mit Pivalinsäurechlorid (1.3 Äquiv, -30 bis 25 °C) ergab das zu erwartende Keton **3a** in 84% Ausbeute. Zink-Insertion in 4-Iod-2,6-dimethoxypyrimidin (**1b**) bei 50 °C in 2 h (Verfahren 2) ergab die zinkorganische Verbindung **2b** in 96% Ausbeute. Nach einer Palladium-katalysierten Kreuzkupplung⁷⁹ mit 4-Iodbenzoesäureethylester (1.2 Äquiv.) unter Rückfluß (4 h) wurde das erwartete Biphenylderivat **3b** in 82% Ausbeute erhalten. Die Zink-Insertion in 4-Iod-2,6-dimethoxypyrimidin-5-carbonsäureethylester erfordert mildere Reaktionsbedingungen (Verfahren 3). Eine Reaktion von **1c** mit Zinkstaub (3.0 Äquiv.) in Gegenwart von LiCl (2.0 Äquiv.) in THF bei 25 °C ergab in 1 h die entsprechende Zinkreagenz **2c**. Eine anschließende Kupfer-katalysierte Allylierung (CuCN·2LiCl, 1.0 M Lösung in THF, 5 mol%) mit (2-Brommethyl)acrylsäureethylester (1.1 Äquiv.) bei 0 °C für 1 h, führte zum Diester **3c** in 94% Ausbeute. Ausgehend vom 4-Chlor-5-iod-2,6-dimethoxypyrimidin (**1d**) nach einer erfolgten Zink-Insertion wurde das Produkt **4b** in 98% Ausbeute erhalten (Verfahren 4). Eine Negishi-Kreuzkupplung mit 4-Iodbenzoesäureethylester (Pd(dba)₂ (5 mol%), P(o-Furyl)₃ (10 mol%), THF, 25 °C, 2 h) führte zu dem gewünschten funktionalisierten Pyrimidin **3d** in 91% Ausbeute. Verschiedene Elektrophile, wie z.B. Aryliodide, Säurechloride und 3-Iod-2-cyclohexenon,

⁷⁹ (a) Ei-ichi Negishi; L. F. Valente; M. Kobayashi. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3298. (b) M. Kobayashi; Ei-ichi Negishi. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5223. (c) Ei-ichi Negishi. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340.

reagieren mit dem zinkorganischen Derivat **2d** und lieferten eine Vielzahl an polyfunktionalisierten 2,6-Dimethoxypyrimidinen in guten bis hohen Ausbeuten (45-96%, Einträge 1-5, Tabelle 1). Die Palladium-katalysierte Kreuzkupplung⁷⁹ mit 4-Iodobenzonitril ergab das erwartete Produkt **3h** in 89% Ausbeute (Eintrag 1, Tabelle 1). Acylierung in Gegenwart von CuCN·2LiCl (0.5 Äquiv.) ergab die Produkte **3i-3k** in moderaten bis guten Ausbeuten (Einträge 2-4, Tabelle 1). Die 1,4-Addition von **2d** mit 3-Iodocyclohex-2-en-1-on⁸⁰ lieferte das erwartete Produkt **3l** in 96% Ausbeute (Eintrag 5, Tabelle 1). Interessanterweise, zeigt die Zink-Insertion in dihalogenierten 2,6-dimethoxypyrimidine eine ausgezeichnete Regioselektivität. Die Umsetzung von 4,5-Diod-2,6-dimethoxypyrimidin (**1e**) mit Zn/LiCl (1,5 Äquiv., 50 °C, 3 h, Verfahren 5, Schema 1) ergibt nur eine Insertion in die C-I-Bindung an der Position 5 und führt zu der Zinkreagenz **2e**. Abfangen von **2e** mit Säurechlorid in Gegenwart von CuCN·2LiCl (0.5 Äquiv.) führt zu den erwarteten Produkten **3e** und **3f** in 83 und 81% Ausbeute. Nach einer Kupfer-Transmetallierung mit katalytischen Menge (5 mol%) CuCN·2LiCl führt eine Reaktion mit (2-Brommethyl)acrylsäureethylester zum Produkt **3m** in 87% Ausbeute (Eintrag 6, Tabelle 1). Eine regioselektive Insertion von Zink in die Position 5 von 4,5-Dibrom-2,6-dimethoxypyrimidin (**1f**) wurde auch unter milderen Reaktionsbedingungen erzielt (25 °C, 12 h, Verfahren 6). Die entsprechende Zinkreagenz **2f** wurde mit 4-Iodobenzonitril umgesetzt, und ergab das funktionalisierte 4-Brom-2,6-dimethoxypyrimidin (**3g**) in 86% Ausbeute. Auch das Zinkreagenz **2f** konnte leicht in Gegenwart von katalytischen Mengen CuCN·2LiCl (5 mol%) mit Allylbromid umgesetzt werden und lieferte das erwartete Produkt **3n** in 81% Ausbeute (Eintrag 7, Tabelle 1). 4,5-Diod-2,6-dimethoxypyrimidin (**1e**) wurde mit zwei aufeinanderfolgenden Zinkinsertionen zum 2-fach-substituierten Produkt umgesetzt (Schema 2).

⁸⁰ E. Piers; I. Nagakura. *Synth. Commun.* **1975**, 5, 193.



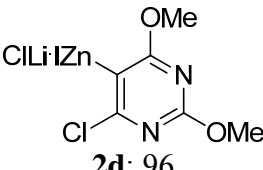
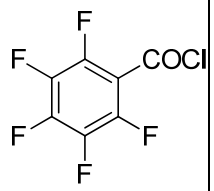
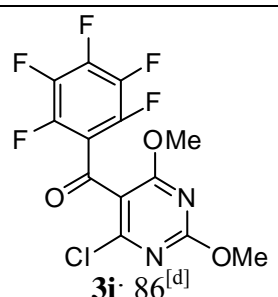
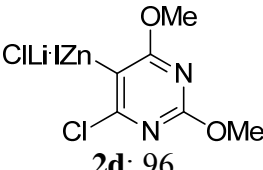
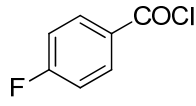
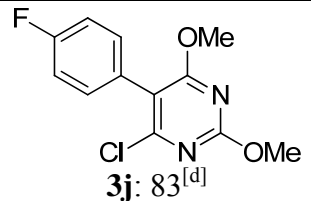
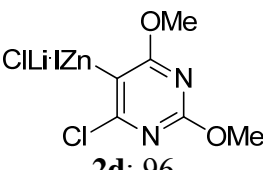
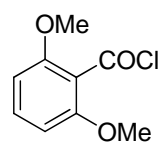
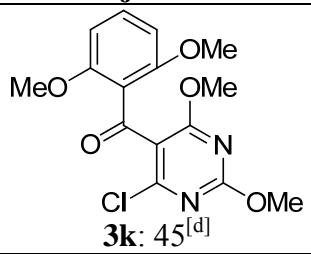

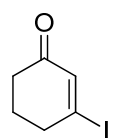
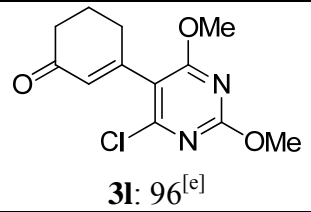
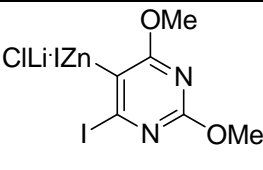
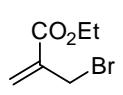
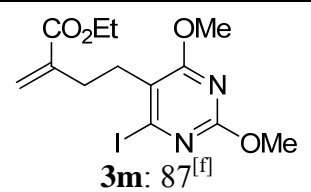
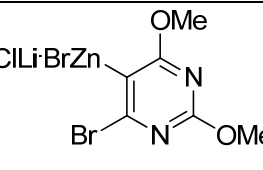
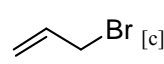
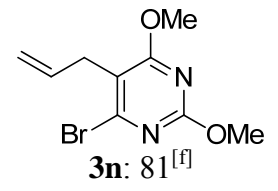
Schema 2. Darstellung von 4,5-di-funktionalisierten 2,6-Dimethoxypyrimidin

So konnte mit dem an der Position 5 substituierten 4-Iod-2,6-dimethoxypyrimidin **3f** eine zweite Zink-Insertion durchgeführt werden, die das entsprechende Zink-Reagenz **2g** ergab. Nach der Kupfer(I)-katalysierten Allylierung wurden die Produkte **3o** und **3p** in 80 und 95% Ausbeuten erhalten (Schema 2). Zusammenfassend haben wir eine synthetische Methode entwickelt, die eine selektive Funktionalisierung von halogenierten 2,6-dimethoxypyrimidinen durch eine direkte Zinkinsertion in Gegenwart von LiCl erlaubt. Die Zinkinsertion läuft innerhalb eines praktischen Temperaturbereich von 25 bis 50 °C ab. Weitere Anwendungen dieser Arbeit können für großtechnische Ansätze geeignet sein.

Tabelle 1. Darstellung von funktionalisierten 2,6-Dimethoxypyrimidinen durch eine direkte Zink-Insertion.

Eintrag	Zinkorganische Verbindung, Ausbeute (%) ^[a]	Elektrophil	Produkt, Ausbeute (%) ^[b]
1	<p>2d: 96</p>		<p>3h: 89^[c]</p>

Fortsetzung **Tabelle 1.**

2	 <p>2d: 96</p>		 <p>3i: 86^[d]</p>
3	 <p>2d: 96</p>		 <p>3j: 83^[d]</p>
4	 <p>2d: 96</p>		 <p>3k: 45^[d]</p>
5	 <p>2d: 96</p>		 <p>3l: 96^[e]</p>
6	 <p>2e: 98</p>		 <p>3m: 87^[f]</p>
7	 <p>2f: 92</p>	 <p>^[c]</p>	 <p>3n: 81^[f]</p>

^[a] Ausbeute bestimmt durch Titrierung mit I₂; ^[b] Isolierte Ausbeute von analytisch reinem Produkt; ^[c] 1 mol % of Pd(PPh₃)₄ wurde zugegeben; ^[d] 0.5 Äquiv. von CuCN·2LiCl wurde zugegeben; ^[e] 1 Äquiv. von CuCN·2LiCl wurde zugegeben; ^[f] 5 mol% von CuCN·2LiCl wurde zugegeben.

4.2.1 Experimenteller Teil

4.2.1.1 Typische Vorschriften

Arbeitsvorschrift 1. Darstellung von Zinkreagenz **2a**. Wasserfreies LiCl (169 mg, 4.0 mmol) wurde in einer mit Argon gespülten Schlenk-Kolben vorgelegt und 30 min bei 150 °C in HV (1 mbar) getrocknet. Nach dem Abkühlen bis 25 °C unter Argon wurde Zn-Pulver (393 mg, 6.0 mmol) zugegeben und die heterogene Mischung aus Zn und LiCl erneut für 30 min bei 150 °C in HV (1 mbar) getrocknet. Nach dem Abkühlen auf 25 °C wurde der Reaktionskolben mit Argon befüllt. Wasserfreies THF (5 mL) wurde zugegeben und der Zn-Staub wurde mit BrCH₂CH₂Br (5 mol%, erwärmen bis zum Sieden für 15 s) und Me₃SiCl (1 mol%, erwärmen bis zum Sieden für 15 s) aktiviert. Eine Lösung von 5-Iod-2,6-dimethoxypyrimidin (**1a**, 532 mg, 2.0 mmol) in trockenem THF (2 mL) wurde zugegeben und das Gemisch bei 50 °C erwärmt. Die Insertion wurde nach 1 h vollständig (kontrolliert mittels GC-Analyse gegen eines internen Standart (*n*-Tetradecan), der Umsatz höher als 98%). Titration eines Aliquots (1 ml) der entstandenen zinkorganischen Verbindung mit Iod⁸¹ zeigte, dass die Konzentration von **2a** in THF 0.95 M war. Das Lösung von **2a** wurde vorsichtig von dem abgesetzten überschüssigen Zinkpulver mit einer Spritze in einen anderen Argon-befüllten Schlenk-Kolben überführt.

Arbeitsvorschriften 2-6. Darstellung von Zinkreagenzien **2b-2e**. Die Zink-Reagenzien wurden ausgehend von den entsprechenden Iodiden oder Bromiden, wie oben beschrieben, und unter folgenden Reaktionsbedingungen, dargestellt:

Zinkreagenz 2b; Arbeitsvorschrift 2. Dauer und Temperatur der Insertion: 2 h bei 50 °C

Zinkreagenz 2c; Arbeitsvorschrift 3. Dauer und Temperatur der Insertion: 1 h bei 25 °C

Zinkreagenz 2d; Arbeitsvorschrift 4. Dauer und Temperatur der Insertion: 3 h bei 50 °C

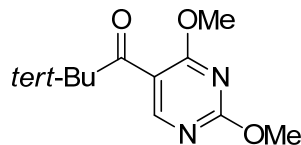
Zinkreagenz 2e; Arbeitsvorschrift 5. Dauer und Temperatur der Insertion: 3 h bei 50 °C (in diesem Fall nur 1.5 Äquiv, Zn und LiCl verwendet).

Zinkreagenz 2f; Arbeitsvorschrift 6. Dauer und Temperatur der Insertion: 12 h bei 25 °C (in diesem Fall nur 1.5 Äquiv. Zn und LiCl verwendet).

⁸¹ A. Krasovskiy, P. Knochel, *Synthesis* **2006**, 5, 890-891.

4.2.1.2 Lithiumchlorid-vermittelte Darstellung funktionalisierter 2,6-Dimethoxypyrimidinen

1-(2,4-Dimethoxypyrimidin-5-yl)-2,2-dimethylpropan-1-on (**3a**)



2a in THF (0.9 mmol, 3.5 ml) wurde auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (1.0 M Lösung in THF, 0.45 mmol) zugegeben und die Reaktion gerührt 30 min bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pivalinsäurechlorid (145 mg, 1.2 mmol) wurde anschließend bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 1 h bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 1 h bei $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (4x10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, dann über Na_2SO_4 getrocknet und im MPV eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ethylacetat = 4 : 1) gereinigt und ergab 1-(2,4-Dimethoxypyrimidin-5-yl)-2,2-dimethylpropan-1-on (**3a**; 169 mg, 84%) als farbloses Öl.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 8.13 (s, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 1.23 (s, 9 H).

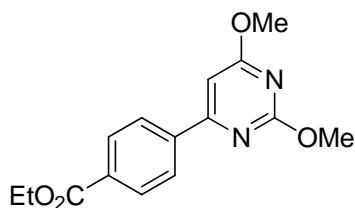
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 208.8, 167.8, 165.5, 156.5, 116.9, 55.3, 54.3, 45.5, 26.8 (3 C).

IR (ATR): ν/cm^{-1} = 1694 (m), 1586 (s), 1554 (s), 1468 (s), 1458 (s), 1382 (s), 1320 (m), 1265 (m), 1200 (s), 1173 (m), 1074 (m), 1011 (m), 944.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 224 (M^+ , 3), 167 (100), 124 (3), 72 (2), 59 (5).

HR-MS ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$): theoretisch: 224.1161; gemessen: 224.1168 (M^+).

4-(2,6-Dimethoxypyrimidin-4-yl)benzoesäureethylester (**3b**)



$\text{Pd}(\text{dba})_2$ (27 mg, 5 mol%), $\text{P}(o\text{-furyl})_3$ (22 mg, 10 mol%), and THF (0.9 ml) wurden in einem Schlenk-Kolben vorgelegt und 10 min bei $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend in einen Schlenk-

Kolben mit Lösung von **2b** (0.9 mmol) und 4-Iodobenzoesäureethylester (304 mg, 1.1 mmol) überführt. Das Reaktionsgemisch wurde 4h unter Rückfluss erhitzt und durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (4x25 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann über Na₂SO₄ getrocknet und im MPV eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ether = 3 : 2) gereinigt und ergab 4-(2,6-Dimethoxypyrimidin-4-yl)benzoesäureethylester (**3b**; 213 mg, 82%) als weißen Feststoff.

(Smp 116.0–118.2 °C).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 8.16–8.06 (m, 4 H), 6.82 (s, 1 H), 4.41 (q, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 4.09 (s, 3 H), 4.02 (s, 3 H), 1.41 (t, *J* = 7.1, 3 H).

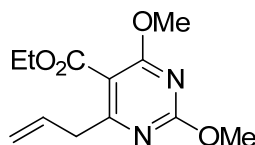
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 172.7, 166.1, 165.6, 164.8, 140.7, 132.2, 129.9, 126.9, 98.0, 61.2, 54.9, 54.1, 14.3.

IR (ATR): ν/cm⁻¹ = 1714 (m), 1597 (m), 1578 (m), 1559 (s), 1467 (m), 1350 (s), 1274 (s), 1217 (m), 1104 (s), 1013 (m), 825 (s), 771 (s), 703.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 288 (M⁺, 100), 258 (49), 243 (30), 143 (10), 99 (10).

HR-MS: (C₁₅H₁₆N₂O₄) theoretisch: 288.1110; gemessen: 288.1097 (M⁺).

4-(2-Ethoxycarbonylallyl)-2,6-dimethoxypyrimidin-5-carbonsäureethylester (**3c**)



2c in THF (0.7 mmol, 3.5 ml) wurde auf –20 °C gekühlt, (2-Brommethyl)-acrylsäureethylester (149 mg, 0.77 mmol) zugegeben, gefolgt von 1 Tropfen von CuCN·2LiCl (1.0 M Lösung in THF, ca. 0.02 mmol, ca. 0.4 mol %) und die Reaktion wurde 1 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (4x25 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann über Na₂SO₄ getrocknet und im MPV eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ether = 3 : 2) gereinigt und ergab 4-(2-Ethoxycarbonylallyl)-2,6-dimethoxypyrimidin-5-carbonsäureethylester (**3c**; 214 mg, 94%) als farbloses Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 6.22–6.18 (m, 1 H) 5.48–5.44 (m, 1 H), 4.28 (dq, *J* = 1.3, 7.1 Hz, 2 H), 4.12 (dq, *J* = 1.5, 7.1 Hz, 2 H), 3.93 (d, *J* = 1.5 Hz, 3 H), 3.88 (d, *J* = 1.3 Hz, 3 H), 3.77–3.73 (m, 2 H), 1.28 (dt, *J* = 1.3, 7.0 Hz, 3 H), 1.17 (dt, *J* = 1.5, 7.0 Hz, 3 H).

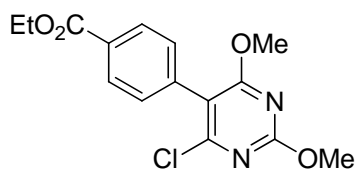
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 169.5, 169.0, 166.8, 165.7, 164.7, 137.2, 127.0, 108.3, 61.7, 61.0, 55.2, 54.7, 38.0, 14.4, 14.3.

IR (ATR): ν/cm⁻¹ = 1715 (s), 1559 (s), 1483 (m), 1459 (m), 1375 (s), 1360 (s), 1256 (s), 1058 cm⁻¹ (s).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 324 (M⁺, 30), 295 (100), 279 (40), 251 (53), 223 (24), 205 (14).

HR-MS: (C₁₅H₂₀N₂O₆) theoretisch: 324.1321; gemessen: 324.1330 (M⁺).

4-(4-Chlor-2,6-dimethoxypyrimidin-5-yl)-benzoesäureethylester (3d)



Pd(dba)₂ (27 mg, 5 mol%), P(*o*-furyl)₃ (22 mg, 10 mol%), and THF (0.9 ml) wurden in einem Schlenk-Kolben vorgelegt und 10 min bei 25 °C gerührt und anschließend in einen Schlenk-Kolben mit Lösung von **2d** (0.9 mmol) und 4-Iodobenzoesäureethylester (282 mg, 1.02 mmol) überführt. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h bei 25 °C gerührt und durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (4x25 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann über Na₂SO₄ getrocknet und im MPV eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ether = 7 : 3) gereinigt und ergab 4-(4-Chlor-2,6-dimethoxypyrimidin-5-yl)-benzoesäureethylester (**3d**; 250 mg, 91%) als weißen Feststoff.

(Smp. 101.4–103.0 °C)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 8.06–8.00 (m, 2 H), 7.34–7.27 (m, 2 H), 4.33 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H).

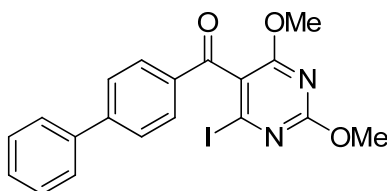
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 169.7, 166.5, 163.7, 159.7, 136.8, 130.7 (2 C), 130.5, 129.7 (2 C), 113.7, 61.3, 55.7, 55.3, 14.6.

IR (ATR): ν/cm⁻¹ = 1717 (s), 1587 (m), 1538 (s), 1461 (m), 1375 (s), 1271 (s), 1092 (s), 1022 (s), 937.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 322 (M⁺, 100), 293 (15), 277 (63), 234 (14), 199 (8), 177 (7), 170 (8), 114 (9).

HR-MS: (C₁₅H₁₅ClN₂O₄) theoretisch: 322.0720; gemessen: 322.0697 (M⁺).

Biphenyl-4-yl-(4-iod-2,6-dimethoxypyrimidin-5-yl)-methanon (3e)



2e in THF (0.9 mmol, 3.7 ml) wurde auf –30 °C gekühlt, CuCN·2LiCl (1.0 M Lösung in THF, 0.45 mmol) zugegeben und die Reaktion 30 min bei –30 °C gerührt. Biphenyl-4-carbonsäurechlorid (260 mg, 1.2 mmol) wurde anschließend bei –30 °C zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 1 h bei –30 °C und 1 h bei 25 °C gerührt und durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (4x25 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann über Na₂SO₄ getrocknet und im MPV eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ether = 1 : 1) gereinigt und ergab Biphenyl-4-yl-(4-iod-2,6-dimethoxypyrimidin-5-yl)-methanon (**3e**; 333 mg, 83%) als weißen Feststoff.

(Smp 152.3–154.7 °C)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.57 (d, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 7.42–7.37 (m, 2 H), 7.36–7.31 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H).

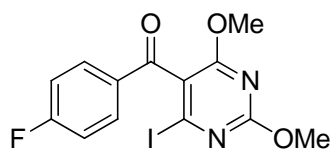
¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 190.2, 165.0, 161.1, 144.6, 137.3, 131.9, 128.0 (2 C), 126.7 (2 C), 126.1, 125.2 (2 C), 125.0 (2 C), 124.3, 118.9, 53.3, 52.5.

IR (ATR): ν/cm⁻¹ = 1664 (m), 1600 (m), 1570 (s), 1526 (s), 1460 (m), 1384 (s), 1369 (s), 1311 (s), 1261 (s), 1200 (m), 1075 (s), 1008 (s), 916 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 446 (M⁺, 100), 345 (15), 293 (37), 181 (49), 152 (31).

HR-MS: (C₁₉H₁₅IN₂O₃) theoretisch: 446.0127; gemessen: 446.0109 (M⁺).

(4-Fluorphenyl)(4-iod-2,6-dimethoxypyrimidin-5-yl)-methanon (**3f**)



2e in THF (0.9 mmol, 3.7 ml) wurde auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (1.0 M Lösung in THF, 0.45 mmol) zugegeben und die Reaktion 30 min bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. 4-Fluorbenzoylchlorid (190 mg, 1.2 mmol) wurde anschließend bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 1 h bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 14 h bei $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (4x10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, dann über Na_2SO_4 getrocknet und im MPV eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ether = 1 : 1) gereinigt und ergab (4-Fluorphenyl)-(4-iod-2,6-dimethoxypyrimidin-5-yl)-methanon (**3f**; 283 mg, 81%) als weißen Feststoff.

(Smp $142.6\text{--}144.7\text{ }^{\circ}\text{C}$)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 7.83–7.77 (m, 2 H), 7.12–7.05 (m, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H).

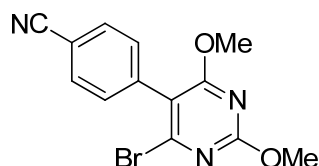
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 191.6, 167.9, 167.4, 165.3, 163.7, 132.6, 132.3, 126.9, 121.1, 116.5, 116.3, 55.9, 55.1.

IR (ATR): ν/cm^{-1} = 1669 (m), 1595 (m), 1566 (s), 1525 (s), 1506 (m), 1475 (m), 1455 (m), 1381 (s), 1364 (s), 1312 (s), 1255 (s), 1245 (s), 1225 (s), 1158 (s), 1076 (s), 1015 (s), 920 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 388 (M^+ , 55), 358 (5), 293 (30), 136 (37), 123 (100), 95 (81), 75 (28).

HR-MS: ($\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{FIN}_2\text{O}_3$) theoretisch: 387.9720; gemessen: 387.9734 (M^+).

4-(4-Brom-2,6-dimethoxypyrimidin-5-yl)benzonitril (**3g**)



$\text{Pd}(\text{dba})_2$ (24 mg, 5 mol%), $\text{P}(o\text{-furyl})_3$ (20 mg, 10 mol%), and THF (0.9 ml) wurden in einem Schlenk-Kolben vorgelegt und 10 min bei $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend in einen Schlenk-Kolben mit Lösung von **2f** (0.85 mmol) und 4-Iodobenzonitril (234 mg, 1.02 mmol) überführt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend durch Zugabe von

gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (4x25 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann über Na₂SO₄ getrocknet und im MPV eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ether = 3 : 2) gereinigt und ergab 4-(4-Brom-2,6-dimethoxypyrimidin-5-yl)benzonitril (**3g**; 234 mg, 86%) als weißen Feststoff.

(Smp 149.1–150.6 °C)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 4.04 (s, 1 H), 3.92 (s, 1 H).

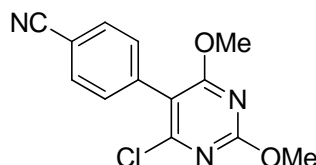
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 168.6, 163.4, 152.3, 138.4, 132.0, 131.3, 118.6, 115.6, 112.1, 104.7, 55.6, 55.1.

IR (ATR): ν/cm⁻¹ = 2228 (w), 1587 (m), 1531 (m), 1460 (m), 1376 (s), 1324 (m), 1196 (m), 1094 (m), 1019 (m), 992 (m), 936 (m), 832 (m), 790 (m), 741 (m).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 321 (M⁺, 100), 304 (12), 289 (28), 240 (18), 225 (24), 210 (29), 189 (23), 168 (16), 140 (38).

HR-MS: (C₁₃H₁₀BrN₃) theoretisch: 318.9936; gemessen: 320.9911.

4-(4-Chlor-2,6-dimethoxypyrimidin-5-yl)benzonitril (**3h**)



Pd(dba)₂ (27 mg, 5 mol%), P(*o*-furyl)₃ (22 mg, 10 mol%), and THF (0.9 ml) wurden in einem Schlenk-Kolben vorgelegt und 10 min bei 25 °C gerührt und anschließend in einen Schlenk-Kolben mit Lösung von **2d** (0.85 mmol) und 4-Iodobenzonitril (234 mg, 1.02 mmol) überführt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei 25 °C gerührt und durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (4x25 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann über Na₂SO₄ getrocknet und im MPV eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ether = 1 : 1) gereinigt und ergab 4-(4-Chlor-2,6-dimethoxypyrimidin-5-yl)benzonitril (**3h**; 208 mg, 89%) als weißen Feststoff.

(Smp 144.9–146.4 °C)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.69–7.61 (m, 2 H), 7.40–7.33 (m, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H).

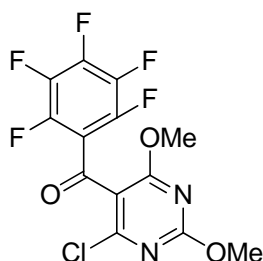
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 169.5, 163.9, 159.7, 137.1, 132.2 (2 C), 131.6 (2 C), 118.8, 112.9, 112.3, 55.8, 55.4.

IR (ATR): ν/cm^{-1} = 1589 (s), 1535 (m), 1488 (s), 1463 (s), 1394 (s), 1378 (s), 1304 (m), 1244 (m), 1194 (m), 1094 (m), 1019 (s), 993 (m), 938.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 275 (M^+ , 100), 260 (12), 245 (32), 240 (17), 210 (16), 182 (12), 175 (12), 140 (16), 114 (8), 102 (6).

HR-MS: ($\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2$) theoretisch: 275.0462; gemessen: 275.0438 (M^+).

(4-Chlor-2,6-dimethoxypyrimidin-5-yl)-pentafluorphenylmethanon (**3i**)



2d in THF (1.1 mmol, 4 ml) wurde auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (1.0 M Lösung in THF, 0.55 mmol) zugegeben und die Reaktion 30 min bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Pentafluorbenzoylchlorid (323 mg, 1.4 mmol) wurde anschließend bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 1 h bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 1 h bei $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (4x10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, dann über Na_2SO_4 getrocknet und im MPV eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ether = 7 : 3) gereinigt und ergab (4-Chlor-2,6-dimethoxypyrimidin-5-yl)-pentafluorphenylmethanon (**3i**; 349 mg, 86%) als weißen Feststoff.

(Smp $120.3\text{--}122.9\text{ }^{\circ}\text{C}$)

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 4.00 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H).

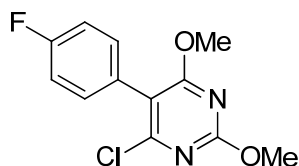
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 181.0, 169.8, 164.7, 159.9, 147.1, 145.4, 143.6, 142.0, 139.5, 136.1, 113.7, 56.2, 55.7.

IR (ATR): ν/cm^{-1} = 1693 (m), 1571 (s), 1521 (s), 1490 (s), 1464 (s), 1395 (m), 1367 (m), 1334 (m), 1309 (m), 1219 (s), 1192 (m), 1081 (s), 1030 (s), 976 (s), 937.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 368 (M^+ , 100), 338 (32), 201 (68), 195 (47), 167 (25), 117 (11), 76 (26).

HR-MS: ($\text{C}_{13}\text{H}_6\text{ClF}_5\text{N}_2\text{O}_3$) theoretisch: 367.9987; gemessen: 367.9965 (M^+).

(4-Chlor-2,6-dimethoxypyrimidin-5-yl)(4-fluorophenyl)methanon (3j)



2d in THF (1.1 mmol, 4 ml) wurde auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (1.0 M Lösung in THF, 0.55 mmol) zugegeben und die Reaktion 30 min bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. 4-Fluorbenzoylchlorid (222 mg, 1.4 mmol) wurde anschließend bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 1 h bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 1 h bei $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (4x10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, dann über Na_2SO_4 getrocknet und im MPV eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ether = 7 : 3) gereinigt und ergab (4-Chlor-2,6-dimethoxypyrimidin-5-yl)-(4-fluorophenyl)methanon (**3j**; 271 mg, 83%) als weißen Feststoff.

(Smp $102.2\text{--}104.7\text{ }^{\circ}\text{C}$)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 7.83–7.75 (m, 2 H), 7.13–7.03 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H).

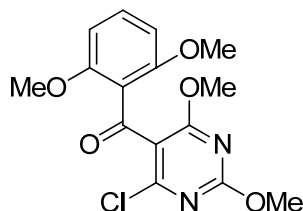
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 189.3, 169.6, 168.4, 165.0, 164.6, 158.4, 133, 132, 116.5, 116.2, 112.7, 56.0, 55.4.

IR (ATR): ν/cm^{-1} = 1667 (m), 1578 (s), 1536 (s), 1464 (m), 1379 (s), 1268 (s), 1157 (m), 1018 (s), 912.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 296 (M^+ , 84), 266 (10), 201 (100), 187 (10), 123 (60), 95 (31), 76 (14).

HR-MS: ($\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClFN}_2\text{O}_3$) theoretisch: 296.0364; gemessen: 296.0345 (M^+).

(4-Chlor-2,6-dimethoxypyrimidin-5-yl)(2,6-dimethoxyphenyl)-methanon (3k)



2d in THF (1.1 mmol, 4 ml) wurde auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (1.0 M Lösung in THF, 0.55 mmol) zugegeben und die Reaktion 30 min bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. 2,6-

Dimethoxybenzoylchlorid (281 mg, 1.4 mmol) wurde anschließend bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 1 h bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 1 h bei $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (4x10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, dann über Na_2SO_4 getrocknet und im MPV eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ether = 7 : 3) gereinigt und ergab (4-Chlor-2,6-dimethoxypyrimidin-5-yl)-(2,6-dimethoxyphenyl)-methanon (**3k**; 168 mg, 45%) als weißen Feststoff.

(Smp $127.9\text{--}129.7\text{ }^{\circ}\text{C}$)

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 7.32 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.54 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 3.74 (s, 6 H).

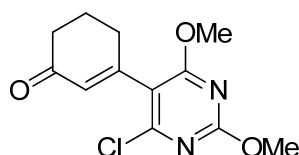
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 189.5, 169.9, 163.6, 159.1 (2 C), 158.6, 132.7, 119.3, 116.4, 104.4 (2 C), 56.4 (2 C), 55.7, 55.2.

IR (ATR): ν/cm^{-1} = 1673 (m), 1580 (s), 1541 (s), 1472 (s), 1371 (m), 1257 (s), 1242 (s), 1108 (s), 1032 (s), 927 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 338 (M^+ , 31), 303 (82), 202 (35), 165 (100).

HR-MS: ($\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_5$) theoretisch: 338.0670; gemessen: 338.0652 (M^+).

3-(4-Chlor-2,6-dimethoxypyrimidin-5-yl)cyclohex-2-enon (**3l**)



2d in THF (0.8 mmol, 3.5 ml) wurde auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (1.0 M Lösung in THF, 0.8 mmol) zugegeben und die Reaktion 30 min bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. 3-Iodcyclohex-2-en-1-on (195 mg, 0.88 mmol) wurde anschließend bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 1 h bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 1 h bei $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (4x25 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, dann über Na_2SO_4 getrocknet und im MPV eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ether = 1 : 1) gereinigt und ergab (4-Chlor-2,6-dimethoxypyrimidin-5-yl)(2,6-dimethoxyphenyl)-methanon (**3l**; 206 mg, 96%) als weißen Feststoff.

(Smp $120.9\text{--}122.5\text{ }^{\circ}\text{C}$)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 5.93 (s, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 2.48–2.39 (m, 4 H), 2.15–2.02 (m, 2 H).

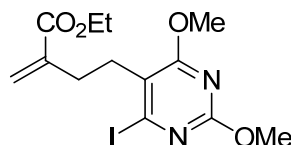
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 199.2, 168.8, 163.8, 158.3, 154.1, 131.8, 113.5, 55.7, 55.3, 37.6, 29.6, 23.1.

IR (ATR): ν/cm⁻¹ = 1672 (s), 1581 (s), 1536 (s), 1461 (s), 1388 (s), 1344 (s), 1236 (m), 1190 (m), 1088 (s), 1028 (s), 940 (m).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 268 (M⁺, 100), 240 (87), 225 (28), 197 (31), 177 (24), 77 (7).

HR-MS: (C₁₂H₁₃ClN₂O₃) theoretisch: 268.0615; gemessen: 268.0591 (M⁺).

2-(4-Iod-2,6-dimethoxypyrimidin-5-ylmethyl)-acrylsäureethylester (3m)



2e in THF (0.7 mmol, 3.5 ml) wurde auf –20 °C gekühlt, (2-Brommethyl)-acrylsäureethylester (149 mg, 0.77 mmol) zugegeben, gefolgt von 1 Tropfen von CuCN·2LiCl (1.0 M Lösung in THF, ca. 0.02 mmol, ca. 0.4 mol %) und die Reaktion wurde 1.5 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (4x25 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann über Na₂SO₄ getrocknet und im MPV eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ether = 3 : 2) gereinigt und ergab 2-(4-Iod-2,6-dimethoxypyrimidin-5-ylmethyl)acrylsäureethylester (**3m**; 230 mg, 87%) als weißen Feststoff.

(Smp 49.7–51.5 °C)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 6.14–6.10 (m, 1 H), 5.07–5.03 (m, 1 H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 3.57–3.54 (m, 2 H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H).

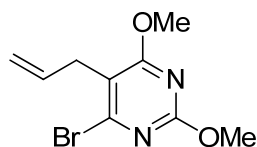
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 168.0, 166.9, 162.8, 136.8, 135.5, 124.5, 117.4, 61.2, 55.5, 54.9, 33.9, 14.5.

IR (ATR): ν/cm⁻¹ = 1705 (s), 1575 (s), 1534 (s), 1456 (s), 1375 (s), 1221 (s), 1129 (s), 1077 (s), 1015 (s), 944 (m).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 321 [(81Br) – M⁺, 100], 304 (12), 291 (26), 240 (18), 210 (28), 182 (22), 168 (16), 140 (37).

HR-MS: ($C_{13}H_{10}BrIN_3O_2$) theoretisch: 320.9936; gemessen: 320.9911 (M+).

5-Allyl-4-brom-2,6-dimethoxypyrimidin (3n)



2e in THF (1.0 mmol, 3.7 ml) wurde auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, Allylbromid (144 mg, 1.2 mmol) zugegeben, gefolgt von 1 Tropfen von $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (1.0 M Lösung in THF, ca. 0.02 mmol, ca. 0.4 mol %) und die Reaktion wurde 5 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (4x25 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, dann über Na_2SO_4 getrocknet und im MPV eingedunstet. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ether = 4 : 1) gereinigt und ergab 5-Allyl-4-brom-2,6-dimethoxypyrimidin (**3n**; 210 mg, 81%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 5.87–5.77 (m, 1 H), 5.02 (2 dd, $3J_{\text{trans}} = 13.2\text{ Hz}$, J_{gem} and $3J_{\text{cis}} = 1.7\text{ Hz}$, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.97 (s, 3 H), 3.35 (dt, $3J = 6.1\text{ Hz}$, $4J = 1.5\text{ Hz}$).

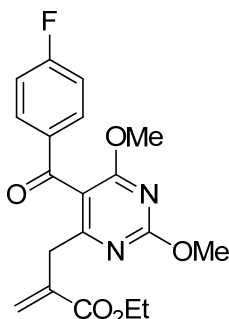
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 170.08, 162.61, 159.98, 133.39, 115.93, 110.71, 55.14, 54.82, 29.57.

IR (ATR): ν/cm^{-1} = 3081 (w), 2957 (w), 1639 (w), 1586 (m), 1542 (s), 1459 (m), 1370 (s), 1223 (m), 1079 (m), 1026 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 260.0 (98), 258.0 (100), 245.0 (23), 243.0 (22), 231.0 (41), 179.0 (25), 163.0 (14).

HR-MS: ($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2$) theoretisch: 258.0004; gemessen: 258.0023 (M+).

2-[5-(4-Fluorbenzoyl)-2,6-dimethoxypyrimidin-4-ylmethyl] acrylsäureethylester (3o)



2g in THF (0.7 mmol, 3.3 ml) wurde auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, (2-Brommethyl)-acrylsäureethylester (149 mg, 0.77 mmol) zugegeben, gefolgt von 1 Tropfen von $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (1.0 M Lösung in THF, ca. 0.02 mmol, ca. 0.4 mol %) und die Reaktion wurde 5 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (4x25 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, dann über Na_2SO_4 getrocknet und im MPV eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ether = 1 : 1) gereinigt und ergab 2-[5-(4-Fluorbenzoyl)-2,6-dimethoxypyrimidin-4-ylmethyl]acrylsäureethylester (**3n**; 210 mg, 80%) als farbloses Öl.

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 7.89–7.79 (m, 2 H), 7.17–7.07 (m, 2 H), 6.25–6.21 (m, 1 H), 5.58–5.54 (m, 1 H), 4.10 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 3.62–3.59 (m, 1 H), 1.20 (t, J = 7.3 Hz, 3 H).

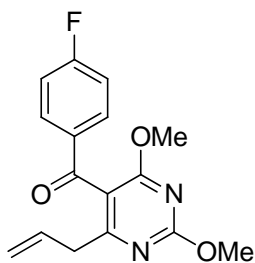
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 192.8, 169.1, 168.3, 168.1, 166.6, 164.9, 164.7, 136.8.

IR (ATR): ν/cm^{-1} = 1714 (m), 1665 (m), 1575 (s), 1557 (s), 1480 (m), 1458 (m), 1367 (s), 1262 (s), 1144 (s), 1082 (s), 916 (s), 852 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 374 (M^+ , 87), 359 (31), 345 (26), 329 (23), 313 (15), 301 (81), 287 (18), 275 (71), 123 (100), 95 (35).

HR-MS: ($\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_5$) theoretisch: 374.1278; gemessen: 374.1285 (M^+).

(4-Allyl-2,6-dimethoxypyrimidin-5-yl)(4-fluorophenyl)methanon (**3p**)



2g in THF (0.7 mmol, 3.3 ml) wurde auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, Allylbromid (144 mg, 1.2 mmol) zugegeben, gefolgt von 1 Tropfen von $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (1.0 M Lösung in THF, ca. 0.02 mmol, ca. 0.4 mol %) und die Reaktion wurde 5 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (4x25 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, dann über Na_2SO_4 getrocknet und im MPV eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ether = 3 : 2) gereinigt und ergab 2-[5-(4-Fluorbenzoyl)-2,6-dimethoxypyrimidin-4-ylmethyl] acrylsäureethylester (**3n**; 201 mg, 95%) als farbloses Öl.

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 7.78–7.69 (m, 2 H), 7.09–6.99 (m, 2 H), 5.92–5.76 (m, 1 H), 4.94–4.83 (m, 2 H), 3.96 (d, J = 1.5 Hz, 3 H), 3.79 (d, J = 1.8 Hz, 3 H), 3.32–3.23 (m, 2 H).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 192.9, 169.1, 168.9, 168.0, 165.1, 164.6, 134.2, 133.6, 132.3, 132.1, 118.0, 116.2, 115.9, 113.0, 55.2, 54.4.

IR (ATR): ν/cm^{-1} = 1666 (m), 1556 (s), 1480 (m), 1457 (m), 1367 (s), 1261 (s), 1237 (s), 1155 (m), 1078 (m), 1056 (m), 920 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 302 (M^+ , 100), 287 (79), 273 (10), 247 (6), 207 (8), 191 (12), 123 (56), 95 (26).

HR-MS: ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_3$) theoretisch: 302.1067; gemessen: 302.1076 (M^+).

4.3 One-Pot Negishi Cross-Coupling Reactions of *in situ* Generated Zinc Reagents with Aryl Chlorides and Bromides *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7380-7382.

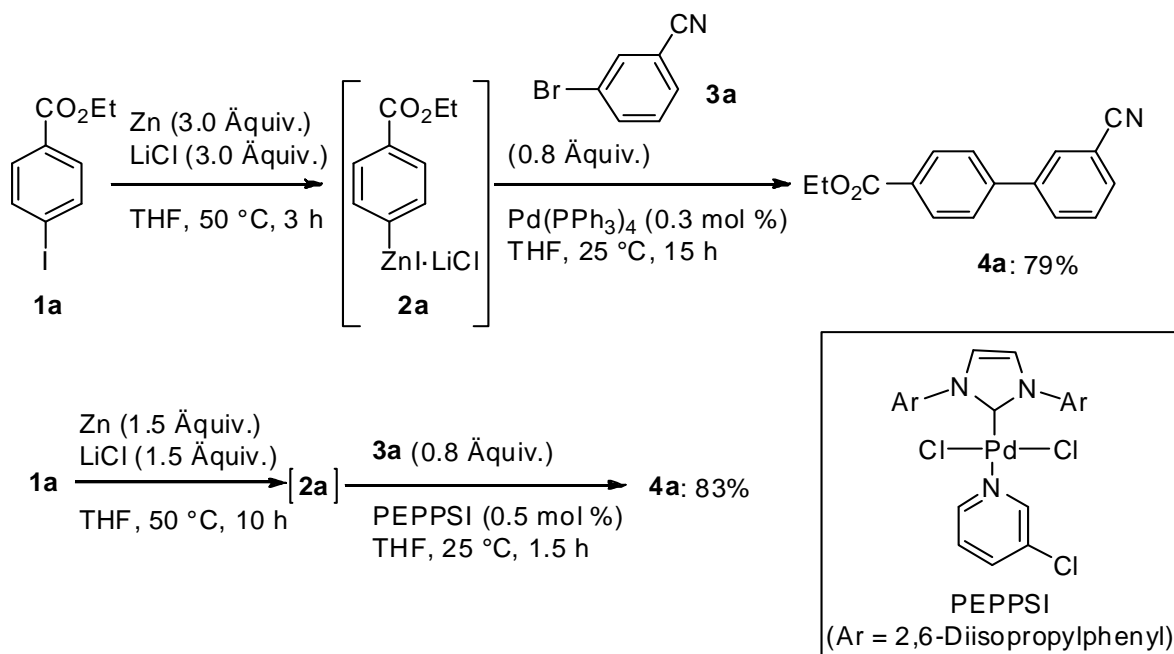
„Ein-Topf“-Negishi-Kreuzkupplungen von *in situ* erzeugten zinkorganischer Verbindungen mit Arylchloriden und -Bromiden

Pd-Katalysierte Kreuzkupplungen haben zahlreiche Anwendungen in der Forschung und in der chemischen Industrie gefunden. Zinkorganische Verbindungen in Pd-katalysierten Kreuzkupplungen (Negishi-Kupplung) zeigen oft viel höhere Reaktivität⁸² und können in der Gegenwart von verschiedenen sensiblen funktionellen Gruppen hergestellt werden. Diese umweltfreundliche Organometallverbindungen haben jedoch den Nachteil, dass sie extrem luft- und feuchtigkeitsempfindlich sind. Wir haben eine sehr effiziente LiCl-vermittelte direkte Insertion von Zink in organische Halogenide berichtet.⁸³ Diese Methode haben wir für ein „Ein-Topf“-Verfahren verwendet, um den Umgang mit empfindlichen zinkorganischen Intermediaten zu vereinfachen. Funktionalisierte Alkylische, Benzyliche, Aryl- und Heteroarylzinkverbindungen, *in situ* erzeugt durch direkte Insertion von Zink in Anwesenheit von LiCl, können effizient in Pd(0)-katalysierten Kreuzkupplungen mit Arylbromiden, -Chloriden und -Triflaten in Gegenwart von PEPPSI als Katalysator umgesetzt werden. Dieses Verfahren verringert das Risiko einer Hydrolyse durch Wasser und Oxidation durch Sauerstoff von luftempfindlichen zinkorganischen Verbindungen und liefert Kreuzkupplungsprodukte in hohen Ausbeuten. In Vorversuchen haben wir 4-Iodobenzoesäureethylester (**1a**, 1.0 Äquiv.) mit Zinkstaub (3.0 Äquiv.) und LiCl (3.0 Äquiv.) in THF umgesetzt, die zur Bildung des Zink-Reagenz **2a** bei 50 °C innerhalb von 3 h mit über 98% Umsatz (Schema 1) führte. Zu dieser Mischung haben wir 3-Brombenzonitril (**3a**, 0.8 Äquiv.) sowie Pd(PPh₃)₄ (0.3 mol%) zugegeben. Nach 15 h Reaktionszeit bei 25 °C haben wir das gewünschte Kreuzkupplungsprodukt **4a** in 79% isolierter Ausbeute erhalten. Es bestand keine Notwendigkeit, den Überschuss von dem Zinkpulver für die Durchführung der Kreuzkupplung zu entfernen.

⁸² (a) Ei-ichi Negishi. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, F. Diederich; P. J. Stang, Eds.; **Wiley**: New York, **1998**; Chapter 1. (b) E. Erdik. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9577.

⁸³ A. Krasovskiy; V. Malakhov; A. Gavryushin; P. Knochel. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6040.

Wir haben diese erste Reaktion durch eine Verringerung von Zinkmenge und LiCl (je 1.5 Äquiv.) und durch die Optimierung des Pd-Katalysators verbessert. PEPPSI, eingeführt von Organ⁸⁴, zeigt eine breite Anwendbarkeit, wobei kürzere Reaktionszeiten und höhere Ausbeuten in der Regel erzielt wurden (Schema 1 und Tabelle 1).



Schema 1. Vorversuche für „Ein-Topf“-Verfahren

So haben wir *in situ* eine Vielzahl von funktionalisierten Arylzinkverbindungen hergestellt, unter anderem mit einer Ester- (von **1a** oder **1b** abgeleitet; Einträge 1 und 2) oder Nitrilgruppe (von **1c** oder **1d** abgeleitet; Einträge 3-5). Die Negishi-Kreuzkupplung lief effizient mit 0.8 Äquiv. eines aromatischen Bromids oder Chlorids ab, und lieferte die gewünschten Kreuzkupplungs-Produkte **4b-4f** in 80-91% Ausbeute. Ein *ortho*-substituiertes Aryliodid wie 2-Trifluormethyl-1-iodbenzol (**1e**) wurde ohne weiteres in die entsprechende zinkorganische Spezies umgewandelt und ergab das erwartete Kreuzkupplungsprodukt **4g** in 97% Ausbeute innerhalb von 15 h bei 25 °C mit 4-Brombenzonitril **3g** (Eintrag 6). Aromatische Iodide mit elektronreichen Substituenten sind auch gute Substrate, obwohl die Zink-Insertion langsamer abläuft (48 bis 180 h; Einträge 7 und 8). Die anschließende Kreuzkupplung mit einem Arylhalogenid liefert die gewünschten Produkte **4h** (92%; Eintrag 7) und **4i** (67%; Eintrag 8). Des Weiteren haben wir dieses „Ein-Topf“-

⁸⁴ (a) C. J. O'Brien; E. A. B. Kantchev; C. Valente; N. Hadei; G. A. Chass; A. Lough; A. C. Hopkinson; M. G. Organ. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4743. (b) M. G. Organ; S. Avola; I. Dubovyk; N. Hadei; E. A. B. Kantchev; C. J. O'Brien; C. Valente. *Eur. J. Chem.* **2006**, *12*, 4749.

Verfahren auch für heteroaromatische Verbindungen optimiert. 2-Iodthiophen (**1h**), 3-Iodpyridin (**1i**) und 2-Brom-5-Furancarbonsäureethylester (**1j**) liefern die erwarteten Kreuzkupplungs-Produkte **4j-4m** in 75-91% Ausbeute (Einträge 9-12). Die Kreuzkupplung konnte auch auf andere Elektrophile, wie z.B. Aryl- oder Vinyltriflaten, erweitert werden (**3k** und **3l**; 75-78% Ausbeute (Einträge 13 und 14)). Im Fall von 3-Iodpyridin (**1i**) soll die Menge von Zink und LiCl auf 3.0 Äquiv. erhöht werden, damit die vollständige Umsetzung zu der entsprechenden zinkorganische Zwischenverbindung erreicht wird. Alkylzinkhalogeniden, die eine Ester- oder Nitrilgruppe besitzen (**5a** und **5b**), wurden auf einer ähnlichen Weise *in situ* dargestellt. Nach der Reaktion mit einem Arylbromid oder Arylchlorid in Gegenwart von PEPPSI, sind die gewünschten Kreuzkupplungs-Produkte **7a-7e** in 70-87% Ausbeute erhalten (Einträge 1-5, Tabelle 2). Bemerkenswerterweise, auch die hochfunktionalisierte benzyliche zinkorganische Verbindungen mit einer Ketogruppe als Substituent konnten ausgehend von der entsprechenden benzylichen Chlorid **5c-5e**⁸⁵ *in situ* erzeugt werden. Eine glatte Kreuzkupplung lief mit 0.5 Äquiv. von verschiedenen Arylbromiden ab und ergab funktionalisierte Diarylmethanen **7f-7j** in 60-94% Ausbeute (Einträge 6-10, Tabelle 2).

Zusammenfassend haben wir von einer praktischen Darstellung von hochfunktionalisierten zinkorganischen Verbindungen berichtet, die mit handelsüblichen Zinkstaub in Gegenwart von LiCl *in situ* abläuft und unter allgemeinen Reaktionsbedingungen mit PEPPSI als Katalysator für eine abschließende Kreuzkupplung mit verschiedenen Aryl- und Heteroarylbromiden, Chloriden oder Triflaten anwendbar ist. Dieses Verfahren verringert den Umgang mit luft- und wasserempfindlichen zinkorganischen Verbindungen und könnte für großtechnische Anwendungen geeignet sein.

4.3.1 Experimenteller Teil

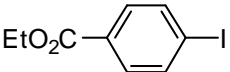
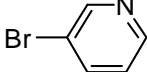
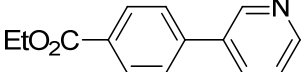
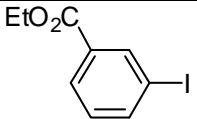
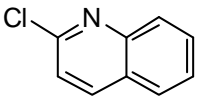
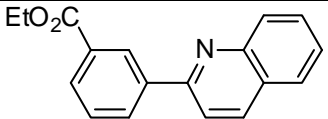
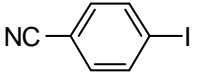
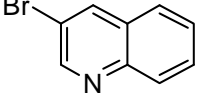
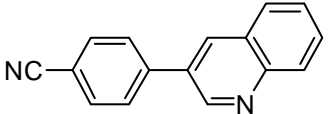
4.3.1.1 Typische Arbeitsvorschrift

Wasserfreies LiCl (1.5-3.0 Äquiv.) wurde in einem Schlenk-Kolben vorgelegt und mit einer Heißluftpistole im HV getrocknet. Zinkstaub (<10 µm, Aldrich, 98 +%, 1.5 bis 3.0 Äquiv.) wurde

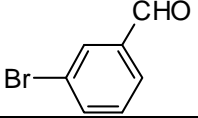
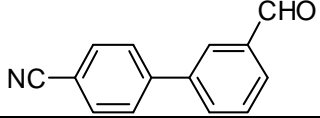
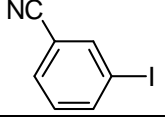
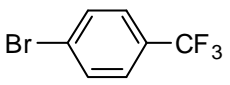
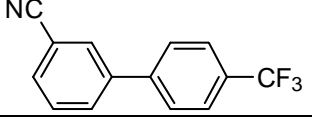
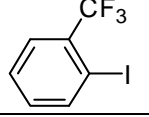
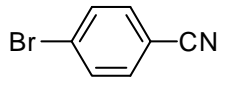
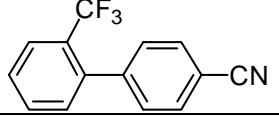
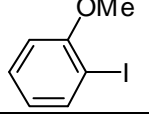
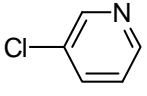
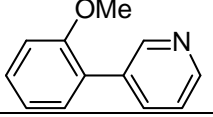
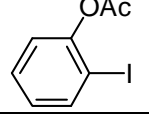
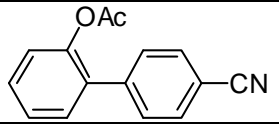
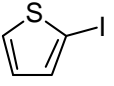
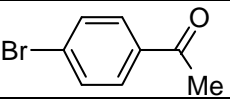
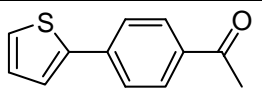
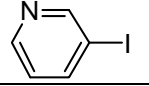
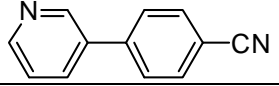
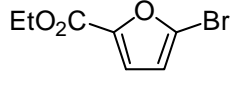
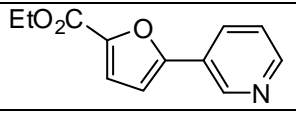
⁸⁵ A. Metzger; M. A. Schade; P. Knochel. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1107.

im Argon-Gegenstrom zugegeben und die heterogene Mischung aus Zn und LiCl wurde erneut im HV getrocknet. Der Reaktionskolben wurde mit Argon gespült und anschließend das trockene THF (ca. 0.8 M) zugegeben. Zn-Staub wurde mit BrCH₂CH₂Br (5 mol%, erwärmen bis zum Sieden für 15 s) und Me₃SiCl (1 mol%, erwärmen bis zum Sieden für 15 s) aktiviert. Das Aryliodid (1.0 mmol) wurde bei 25 °C zugegeben und die Reaktionsmischung wurde bei der angegebenen Temperatur gerührt. Wenn der Umsatz, bestimmt mittels GC-Analyse von einem hydrolysierten Aliquots mit einem internen Standard, besser als 98% war, das Arylhalogenid (**3**, 0.5-0.8 Äquiv.) in trockenem THF (0.5-0.8 ml) wurde bei der angegebenen Temperatur zugegeben, gefolgt von PEPSI (0.20 ml 20 mmol/L Lösung in THF, 0.004 mmol). Nach Abschluss der Reaktion (mittels GC-Analyse bestimmt), wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (5 ml) abgebrochen und mit Diethylether (3×5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die Lösemittel wurden im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde anschließend mit Säulenchromatographie gereinigt.

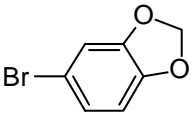
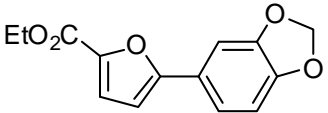
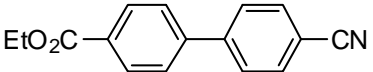
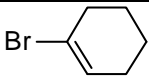
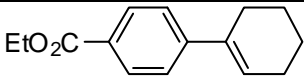
Tabelle 1. Negishi-Kreuzkupplung von Arylhalogeniden in einem „Ein-Topf“-Verfahren.

Eintrag	Aryliodid	ArX 3	Biaryl, Ausbeute (%) ^a
1			
	1a (50 °C, 10 h) ^b	3b (50 °C, 3 h) ^c	4b (86)
2			
	1b (50 °C, 12 h) ^b	3c (40 °C, 20 h) ^c	4c (85)
3			
	1c (50 °C, 8 h) ^b	3d (25 °C, 5 h) ^c	4d (91)

Fortsetzung **Tabelle 1.**

4	1c		
		3e (25 °C, 2 h) ^c	4e (80)
5			
	1d (50 °C, 10 h) ^b	3f (25 °C, 4.5 h) ^c	4f (83)
6			
	1e (25 °C, 48 h) ^b	3g (25 °C, 15 h) ^c	4g (97)
7			
	1f (25 °C, 180 h) ^b	3h (25 °C, 2 h) ^c	4h (92)
8		3g (25 °C, 0.5 h) ^c	
	1g (25 °C, 48 h) ^b		4i (67)
9			
	1h (25 °C, 1.5 h) ^b	3i (25 °C, 1 h) ^c	4j (82)
10		3g (50 °C, 5 h) ^c	
	1i (50 °C, 12 h) ^d		4k (75)
11		3b (50 °C, 5 h) ^c	
	1j (30 °C, 3 h) ^b		4l (86)

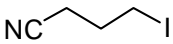
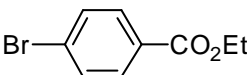
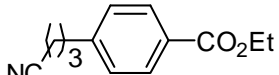
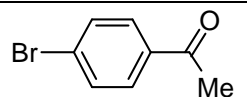
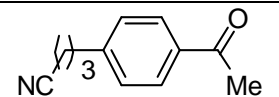
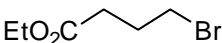
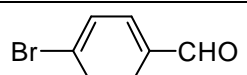
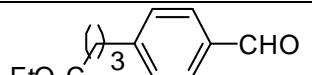
Fortsetzung **Tabelle 1.**

12	1j		
		3j (50 °C, 20 h) ^c	4m (91)
13	1a (50 °C, 10 h) ^b	3g (25 °C, 4 h) ^c	
			4n (78)
14	1a (50 °C, 10 h) ^b		
		3l (25 °C, 4 h) ^c	4o (75)

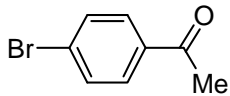
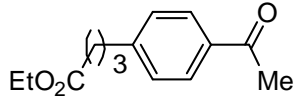
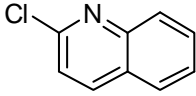
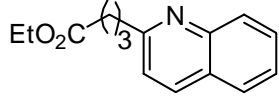
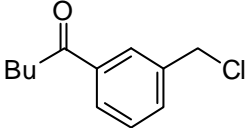
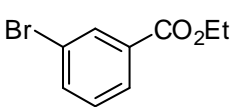
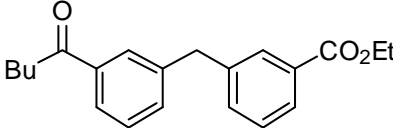
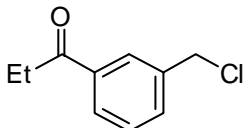

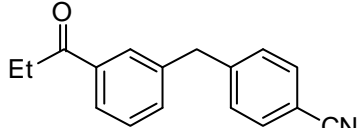
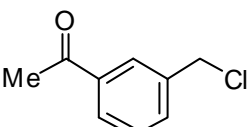
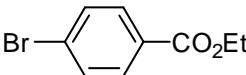
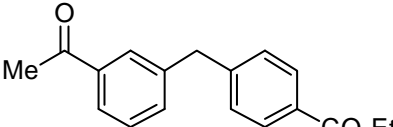
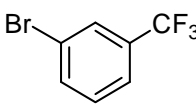
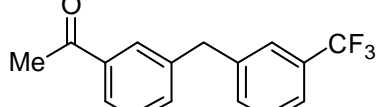
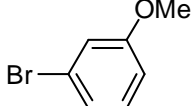
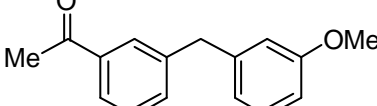
^a Isolierte Ausbeute an analytisch reinem Produkt. ^b Reaktionsbedingungen für die Zink-Insertion.

^c Reaktionsbedingungen für die Pd-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion. ^d Für die Zink-Insertion wurden 3.0 Äquiv. an Zn und LiCl eingesetzt.

Tabelle 2. Negishi-Kreuzkupplung von Alkyl- und Benzylhalogeniden in einem „Ein-Topf“-Verfahren.

Eintrag	Halogenide	ArX 3	7 , Ausbeute (%) ^a
1 ^b			
	5a (25 °C, 2 h) ^c	3k^d (25 °C, 2 h) ^e	7a (86)
2 ^b	5a		
		3i^d (25 °C, 2 h) ^e	7b (70)
3 ^b			
	5b (50 °C, 12 h) ^c	3l^d (25 °C, 1 h) ^e	7c (87)

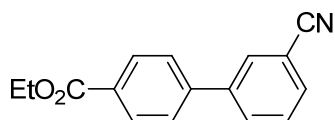
Fortsetzung **Tabelle 2.**

4 ^b	5b		
		3i^d (25 °C, 2 h) ^e	7d (83)
5 ^b	5b		
		3c^d (50 °C, 15 h) ^e	7e (73)
6			
	5c (25 °C, 4 h) ^c	3m^{f,g} (25 °C, 2 h) ^e	7f (92)
7			
	5d (25 °C, 4 h) ^c	3g^{f,g} (25 °C, 2 h) ^e	7g (79)
8			
	5e (25 °C, 3 h) ^c	3k^{f,g} (25 °C, 2 h) ^e	7h (94)
9	5e		
		3n^{f,g} (25 °C, 5 h) ^e	7i (86)
10	5e		
		3o^{f,g} (25 °C, 5 h) ^e	7j (60)

^aIsolierte Ausbeute an analytisch reinem Produkt. ^b„Ein-Topf“-Kreuzkupplung wurde im Gemisch THF:DMI = 2:1 durchgeführt. ^cReaktionsbedingungen für die Zink-Insertion. ^d0.8 Äquiv. an ArX wurden angesetzt. ^eReaktionsbedingungen für die Pd-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion. ^f0.5 Äquiv an ArX wurden angesetzt. ^g0.25 mol % an PEPPSI wurden eingesetzt.

4.3.1.2 „Ein-Topf“-Negishi-Kreuzkupplung

Herstellung von 3'-Cyano-biphenyl-4-carbonsäureethylester (**4a**)



(a) Mit $Pd(PPh_3)_4$ als Katalysator: **4a** wurde ausgehend von 4-Iodobenzoesäureethylester **1a** (1.38 g, 5 mmol), LiCl (635 mg, 15 mmol), und Zn (981 mg, 15 mmol) in THF (10 mL) nach AAV 2 (Variante B) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (3 h), die anschließend mit 3-Brombenzonitril **3a** als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: 0.3 mol % von $Pd(PPh_3)_4$ (14 mg) wurde bei 25 °C zugegeben, gefolgt von 3-Brombenzonitril **3a** (728 mg, 4 mmol) in 0.5 mL THF. Die Reaktionsmischung wurde anschließend 15 h bei 25 °C gerührt und durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (4x10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann über Na_2SO_4 getrocknet und im MPV eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ether = 3 : 1) gereinigt und ergab 3'-Cyano-biphenyl-4-carbonsäureethylester als weißen Feststoff (**4a**; 791 mg, 79%).

(b) Mit PEPPSI als Katalysator: **4a** wurde ausgehend von 4-Iodobenzoesäureethylester (1.38 g, 5 mmol), LiCl (635 mg, 15 mmol), und Zn (981 mg, 15 mmol) in THF (10 mL) nach AAV 2 (Variante B) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (3 h), die anschließend mit 3-Brombenzonitril **3a** als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: 0.5 mol % von PEPPSI (0.2 mL von 20 mmol/L Lösung in THF) wurde bei 25 °C zugegeben, gefolgt von 3-Brombenzonitril (728 mg, 4 mmol) in 0.5 mL THF. Die

Reaktionsmischung wurde anschließend 15 h bei 25 °C gerührt und durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (4x10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann über Na₂SO₄ getrocknet und im MPV eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ether = 3 : 1) gereinigt und ergab 3'-Cyano-biphenyl-4-carbonsäureethylester als weißen Feststoff (**4a**; 831 mg, 83%).

(Smp °C = 90.7–93.3 °C).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 8.16–8.11 (m, 2H), 7.89–7.87 (m, 1H), 7.85–7.81 (m, 1H), 7.68–7.65 (m, 1H), 7.64–7.60 (m, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.41 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

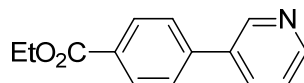
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 166.1, 143.0, 141.3, 131.6, 131.4, 130.8, 130.4, 130.3, 129.8, 127.0, 118.5, 113.2, 61.2, 14.3.

IR (ATR): ν/cm⁻¹ = 3403 (w), 2980 (w), 2230 (m) 1706 (s), 1610 (m), 1466 (m), 1398 (m), 1370 (m), 1270 (s), 1186 (m), 1098 (s), 1020 (m), 906 (m), 861 (m), 796 (m), 764 (s), 687 (s).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 251 (M⁺, 57), 223 (44), 206 (100), 175 (23).

HR-MS (C₁₆H₁₃NO₂): theoretisch: 251.0946; gemessen: 251.0943 (M⁺).

Herstellung von 4-Pyridin-3-yl-benzoesäureethylester (4b)



4b wurde ausgehend von 4-Iodobenzoesäureethylester (276 mg, 1 mmol), LiCl (64 mg, 1.5 mmol), und Zn (98 mg, 1.5 mmol) in THF (2 mL) nach AAV 2 (Variante B) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (10 h), die anschließend mit 3-Brompyridin **3b** als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: 0.5 mol % von PEPPSI (0.2 mL von 20 mmol/L Lösung in THF) wurde bei 50 °C zugegeben, gefolgt von 3-Brompyridin (126 mg, 0.80 mmol) in 0.5 mL THF. Die Reaktionsmischung wurde anschließend 3 h bei 50 °C gerührt und durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (3x5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann über Na₂SO₄ getrocknet und im MPV eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ether = 1 : 1) gereinigt und ergab 4-Pyridin-3-yl-benzoesäureethylester als weißen Feststoff (**4b**; 156 mg, 86%).

(Smp = 55.0–56.7 °C).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 8.86 (brs, 1H), 8.70–8.54 (m, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.94–7.83 (m, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.37 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H).

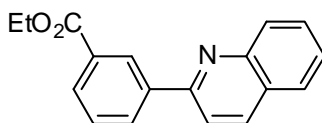
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 166.2, 149.2, 148.3, 142.1, 135.6, 134.4, 130.3, 130.1, 127.0, 123.6, 61.1, 14.3.

IR (ATR): ν/cm⁻¹ = 3052 (w), 2985 (w), 1700 (s), 1608 (m), 1473 (m), 1366 (m), 1285 (s), 1275 (s), 1124 (s), 1102 (m), 1022 (m), 1000 (m), 856 (m), 814 (m), 765 (m), 699 (s), 615 (m).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 227 (M⁺, 87), 199 (31), 182 (100), 154 (19), 127 (14).

HR-MS (C₁₄H₁₃NO₂): theoretisch: 227.0946; gemessen: 227.0945 (M⁺).

Herstellung von 3-Chinolin-2-yl-benzoesäureethylester (**4c**)



4c wurde ausgehend von 3-Iodobenzoesäureethylester **1b** (552 mg, 2 mmol), LiCl (127 mg, 3.0 mmol), und Zn (196 mg, 3.0 mmol) in THF (4 mL) nach AAV 2 (Variante B) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (12 h), die anschließend mit 3-Chlorchinolin **3c** als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: 3-Chlorchinolin **3c** (262 mg, 1.6 mmol) in 2 mL THF wurde bei 50 °C zugegeben, gefolgt von 0.5 mol % von PEPPSI (0.2 mL von 20 mmol/L Lösung in THF). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 4.5 h bei 40 °C gerührt und durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (3x5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann über Na₂SO₄ getrocknet und im MPV eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ether = 100 : 18) gereinigt und ergab 3-Chinolin-2-yl-benzoesäureethylester als hellgelbes Öl (**4c**; 333 mg, 85%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 8.81–8.78 (m, 1H), 8.27–8.21 (m, 1H), 8.45–8.38 (m, 1H), 8.21–8.16 (m, 1H), 8.16–8.11 (m, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.86–7.80 (m, 1H), 7.78–7.70 (m, 1H), 7.64–7.50 (m, 1H), 7.64–7.50 (m, 2H), 4.44 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

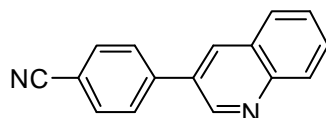
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 166.5, 156.2, 148.3, 139.9, 137.0, 131.9, 131.1, 130.3, 129.8 (overlapped), 128.9, 128.5, 127.5, 127.3, 126.5, 118.8, 6.13, 14.4.

IR (ATR): ν/cm^{-1} = 3060 (w), 2980 (w), 1713 (s), 1597 (m), 1556 (w), 1556 (w), 1506 (m), 1431 (m), 1366 (m), 1296 (m), 1253 (s), 1230 (s), 1172 (m), 1104 (m), 1080 (m), 1018 (m), 830 (m), 814 (m), 761 (s), 691 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 277 (M^+ , 42), 205 (100), 176 (5), 102 (7).

HR-MS ($\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_2$): theoretisch: 277.1103; gemessen: 277.1085 (M^+).

Herstellung von 4-Chinolin-3-yl-benzonitril (4d)



4d wurde ausgehend von 4-Iodobenzonitril **1c** (458 mg, 2.0 mmol), LiCl (127 mg, 3.0 mmol), und Zn (196 mg, 3.0 mmol) in THF (4 mL) nach AAV 2 (Variante B) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (8 h), die anschließend mit 3-Bromchinolin als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: 3-Bromchinolin **3d** (333 mg, 1.6 mmol) in 2 mL THF wurde bei 25 °C zugegeben, gefolgt von 0.5 mol % von PEPPSI (0.2 mL von 20 mmol/L Lösung in THF). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 5 h bei 25 °C gerührt und durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (3x5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann über Na_2SO_4 getrocknet und im MPV eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ether = 1 : 2.5) gereinigt und ergab 4-Chinolin-3-yl-benzonitril als weißen Feststoff (**4d**; 334 mg, 91%).

(Smp = 171.5–173.0 °C).

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 9.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93–7.85 (m, 1H), 7.84–7.73 (m, 5H), 7.65–7.57 (m, 1H).

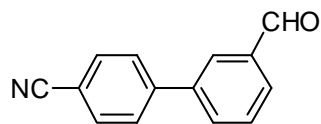
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 149.1, 147.9, 142.4, 133.9, 132.9, 131.8, 130.2, 129.4, 128.1, 128.0, 127.7, 127.5, 118.6, 111.8.

IR (ATR): ν/cm^{-1} = 3062 (w), 2227 (w), 1606 (m), 1492 (m), 1436 (m), 1365 (m), 1186 (m), 1124 (m), 952 (m), 908 (m), 832 (s), 786 (m), 752 (s), 637 (m), 558 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 230 (M^+ , 100), 175 (3), 115 (2).

HR-MS ($\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2$): theoretisch: 230.0844; gemessen: 230.0830 (M^+).

Herstellung von 3'-Formyl-biphenyl-4-carbonitril (**4e**)



4e wurde ausgehend von 4-Iodbenzonitril **1c** (458 mg, 2.0 mmol), LiCl (127 mg, 3.0 mmol), und Zn (196 mg, 3.0 mmol) in THF (4 mL) nach AAV 2 (Variante B) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (8 h), die anschließend mit 3-Bromchinolin **3d** als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: 3-Bromchinolin **3d** (333 mg, 1.6 mmol) in 2 mL THF wurde bei 50 °C zugegeben, gefolgt von 0.5 mol % von PEPPSI (0.2 mL von 20 mmol/L Lösung in THF). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 5 h bei 25 °C gerührt und durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (3x5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann über Na₂SO₄ getrocknet und im MPV eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ether = 1 : 2.5) gereinigt und ergab 3'-Formyl-biphenyl-4-carbonitril als weißen Feststoff (**4e**; 334 mg, 91%).

(Smp = 171.5–173.0 °C).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 10.1 (s, 1H), 8.14–8.05 (m, 1H), 7.96–7.89 (m, 1H), 7.88–7.81 (m, 1H), 7.80–7.61 (m, 5H).

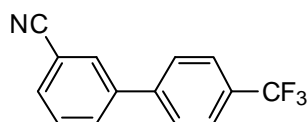
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 191.7, 144.1, 140.1, 137.1, 132.9, 132.8, 131.0, 129.9, 127.9, 122.8, 118.6, 111.8.

IR (ATR): ν/cm⁻¹ = 3040 (w), 2840 (w), 2233 (m), 2221 (m), 1696 (s), 1585 (m), 1512 (m), 1457 (m), 1381 (m), 1296 (m), 1182 (m), 1010 (w), 876 (m), 838 (m), 793 (s), 712 (m), 688 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 207 (M⁺, 100), 178 (43), 151 (27), 103 (9).

HR-MS (C₁₄H₉NO): theoretisch: 207.0684; gemessen: 207.0677 (M⁺).

Herstellung von 4'-Trifluoromethyl-biphenyl-3-carbonitril (**4f**)



4f wurde ausgehend von 3-Iodbenzonitril **1d** (687 mg, 3.0 mmol), LiCl (191 mg, 4.5 mmol), und Zn (294 mg, 4.5 mmol) in THF (6.5 mL) nach AAV 2 (Variante B) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (8 h), die anschließend mit 3-Bromchinolin **3d** als

Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: 4-Brombenzotrifluorid **3f** (540 mg, 2.4 mmol) in 2 mL THF wurde bei 50 °C zugegeben, gefolgt von 0.5 mol % von PEPPSI (0.4 mL von 20 mmol/L Lösung in THF). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 4.5 h bei 25 °C gerührt und durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (3x5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann über Na₂SO₄ getrocknet und im MPV eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ether = 100 : 8) gereinigt und ergab 3'-Formyl-biphenyl-4-carbonitril als weißen Feststoff (**4f**; 490 mg, 83%). (Smp = 61.6–63.8 °C).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.92–7.88 (m, 1H), 7.82 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.6 Hz), 7.77–7.63 (m, 5H), 7.62–7.55 (m, 1H).

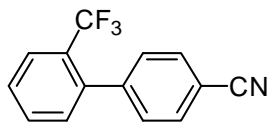
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 142.3, 141.0, 131.6, 130.8, 130.5 (q, *J* = 32.7 Hz), 129.9, 127.5, 126.1 (q, *J* = 272.1 Hz), 118.5, 113.3.

IR (ATR): ν/cm⁻¹ = 2233 (m), 2228 (m), 1615 (m), 1583 (w), 1573 (w), 1397 (w), 1320 (vs), 1182 (s), 1174 (s), 1111 (vs), 1097 (s), 1067 (vs), 1017 (m), 905 (m), 855 (m), 845 (m), 834 (s), 804 (m), 794 (s), 742 (s), 705 (m), 688 (s), 636 (m), 616 (s).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 247 (M⁺, 100), 228 (8), 197 (5), 178 (6), 151 (4).

HR-MS (C₁₄H₈F₃N): theoretisch: 247.0609; gemessen: 247.0584 (M⁺).

Herstellung von 2'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-carbonitril (**4g**)



4g wurde ausgehend von 2-Iodbenzotrifluorid **1e** (816 mg, 3.0 mmol), LiCl (191 mg, 4.5 mmol), und Zn (294 mg, 4.5 mmol) in THF (6.0 mL) nach AAV 2 (Variante A) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (48 h), die anschließend mit 3-Brombenzonitril **3g** als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: 3-Brombenzonitril **3g** (437 mg, 2.4 mmol) in 2 mL THF wurde bei 25 °C zugegeben, gefolgt von 0.5 mol % von PEPPSI (0.4 mL von 20 mmol/L Lösung in THF). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 15 h bei 25 °C gerührt und durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (3x5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen

zunächst mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann über Na₂SO₄ getrocknet und im MPV eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ether = 20 : 1) gereinigt und ergab 2'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-carbonitril als weißen Feststoff (**4g**; 569 mg, 97%).

(Smp = 123.8–125.6 °C).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.79–7.74 (m, 1H), 7.72–7.66 (m, 2H), 7.64–7.49 (m, 2H), 7.46–7.40 (m, 2H), 7.32–7.26 (m, 1H).

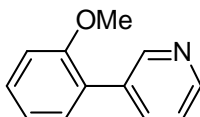
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 144.5, 139.3, 131.6, 131.4, 129.8, 128.3, 127.9 (q, *J* = 30.9 Hz), 126.3 (q, *J* = 5.3 Hz), 123.9 (q, 273.9 Hz), 118.6, 111.8.

IR (ATR): ν/cm⁻¹ = 2228 (m), 1602 (m), 1577 (w), 1446 (m), 1308 (vs), 1296 (m), 1260 (m), 1169 (vs), 1164 (s), 1105 (vs), 1071 (s), 1033 (vs), 1005 (m), 959 (m), 842 (s), 776 (s), 762 (s), 691 (m), 647 (s).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 247 (M⁺, 100), 226 (10), 208 (4), 177 (4).

HR-MS (C₁₄H₈F₃N): theoretisch: 247.0609; gemessen: 247.0612 (M⁺).

Herstellung von 3-(2-Methoxy-phenyl)-pyridin (**4h**)



4h wurde ausgehend von 2-Iodanisol **1f** (702 mg, 3.0 mmol), LiCl (191 mg, 4.5 mmol), und Zn (294 mg, 4.5 mmol) in THF (6.0 mL) nach AAV 1 (Variante A) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (180 h), die anschließend mit 3-Chlorpyridin **3h** als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: 3-Chlorpyridin **3h** (478 mg, 2.4 mmol) in 2 mL THF wurde bei 25 °C zugegeben, gefolgt von 0.5 mol % von PEPPSI (0.4 mL von 20 mmol/L Lösung in THF). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 2 h bei 25 °C gerührt und durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (3x5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann über Na₂SO₄ getrocknet und im MPV eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ether = 1 : 1) gereinigt und ergab 3-(2-Methoxy-phenyl)-pyridin als gelbes Öl (**4h**; 380 mg, 92%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 8.92 (dd, *J* = 2.2 Hz, *J* = 0.7 Hz, 1H), 8.67 (dd, *J* = 5.1 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.95 (dt, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.44–7.34 (m, 2H), 7.30 (dd, *J* = 7.5

Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.05 (td, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 0.7$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H).

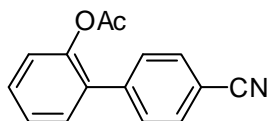
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 156.4, 150.0, 147.3, 138.3, 135.0, 130.5, 130.0, 126.0, 123.5, 121.1, 111.3, 55.5$.

IR (ATR): $\nu/\text{cm}^{-1} = 2832$ (w), 1598 (m), 1581 (w), 1565 (w), 1496 (s), 1461 (s), 1450 (m), 1435 (m), 1413 (s), 1405 (s), 1265 (s), 1237 (s), 1122 (s), 1023 (s), 998 (s), 801 (m), 750 (vs), 737 (vs), 712 (s), 701 (vs), 653 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 185 (M^+ , 100), 170 (37), 142 (4), 115 (12).

HR-MS ($\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}$): theoretisch: 185.0841; gemessen: 185.0848 (M^+).

Herstellung von Essigsäure- 4'-cyano-biphenyl-2-yl ester (**4i**)



4i wurde ausgehend von 2-Iodacetylbenzol **1g** (786 mg, 3.0 mmol), LiCl (191 mg, 4.5 mmol), und Zn (294 mg, 4.5 mmol) in THF (7.0 mL) nach AAV 1 (Variante A) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (48 h), die anschließend mit 4-Brombenzonitril **3g** als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: 4-Brombenzonitril **3g** (437 mg, 2.4 mmol) in 2 mL THF wurde bei 25 °C zugegeben, gefolgt von 0.5 mol % von PEPPSI (0.4 mL von 20 mmol/L Lösung in THF). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 30 min bei 25 °C gerührt und durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (3x5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann über Na_2SO_4 getrocknet und im MPV eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ether = 10 : 1 bis 5 : 1) gereinigt und ergab Essigsäure- 4'-cyano-biphenyl-2-yl ester als weißen Feststoff (**4i**; 370 mg, 67%).

(Smp = 115.7–117.2 °C).

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 7.72\text{--}7.67$ (m, 2H), 7.55–7.50 (m, 2H), 7.47–7.31 (m, 3H), 7.18–7.14 (m, 1H), 2.09 (s, 3H).

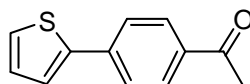
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 169.0, 147.6, 142.4, 133.1, 132.1, 130.5, 129.7, 129.6, 126.6, 123.1, 118.7, 111.3, 20.8$.

IR (ATR): ν/cm^{-1} = 2225 (m), 1748 (s), 1608 (w), 1481 (m), 1443 (m), 1398 (w), 1365 (m), 1215 (s), 1182 (vs), 1154 (s), 1112 (w), 1104 (w), 1046 (m), 1007 (m), 914 (s), 841 (s), 835 (s), 828 (s), 773 (vs), 682 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 237 (M^+ , 7), 195 (100), 166 (5), 140 (5), 43 (9).

HR-MS ($\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$): theoretisch: 237.0709; gemessen: 237.0765 (M^+).

Herstellung von 1-(4-Thiophen-2-yl-phenyl)-ethanon (**4j**)



4j wurde ausgehend von 2-Iodthiophen **1h** (420 mg, 2.0 mmol), LiCl (127 mg, 3.0 mmol), und Zn (196 mg, 3.0 mmol) in THF (2.0 mL) nach AAV 1 (Variante A) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (30 min), die anschließend mit 4-Bromacetophenon **3i** als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: 4-Bromacetophenon **3i** (318 mg, 1.6 mmol) in 2 mL THF wurde bei 25 °C zugegeben, gefolgt von 0.5 mol % von PEPPSI (0.1 mL von 80 mmol/L Lösung in THF). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 30 min bei 25 °C gerührt und durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (3x5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann über Na_2SO_4 getrocknet und im MPV eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ether = 100 : 10 bis 100 : 15) gereinigt und ergab 1-(4-Thiophen-2-yl-phenyl)-ethanon als weißen Feststoff (**4j**; 266 mg, 82%).

(Smp = 124.6–126.4 °C).

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 8.01–7.89 (m, 2H), 7.73–7.62 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 3.6 Hz, J = 1.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 5.1 Hz, J = 1.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 5.1 Hz, J = 3.6 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H).

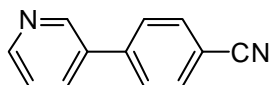
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 197.2, 142.9, 138.7, 135.7, 129.1, 128.3, 126.4, 125.6, 124.6, 26.5.

IR (ATR): ν/cm^{-1} = 3074 (m), 3006 (w), 1674 (s), 1598 (m), 1423 (m), 1358 (m), 1312 (m), 1259 (m), 1186 (m), 1116 (m), 954 (m), 850 (m), 824 (s), 713 (s), 652 (m), 592 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 202 (M^+ , 62), 187 (100), 159 (20), 115 (49), 79 (9), 42(20).

HR-MS ($C_{12}H_{10}OS$): theoretisch: 202.0452; gemessen: 202.0449 (M^+).

Herstellung von 4-Pyridin-3-ylbenzonitril (4k)



4k wurde ausgehend von 3-Iodpyridin **1i** (410 mg, 2.0 mmol), LiCl (254 mg, 6.0 mmol), und Zn (392 mg, 6.0 mmol) in THF (2.0 mL) nach AAV 1 (Variante B) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (12 h), die anschließend mit 4-Brombenzonitril **3g** als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: 4-Brombenzonitril **3g** (291 mg, 1.6 mmol) in 2 mL THF wurde bei 25 °C zugegeben, gefolgt von 0.5 mol % von PEPPSI (0.1 mL von 80 mmol/L Lösung in THF). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 5 h bei 50 °C gerührt und durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (3x5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann über Na_2SO_4 getrocknet und im MPV eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ether = 1 : 1 bis Ether) gereinigt und ergab 4-Pyridin-3-ylbenzonitril als weißen Feststoff (**4k**; 216 mg, 75%).

(Smp = 103.0–104.3 °C).

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm = 8.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.65 (dd, J = 4.7 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 7.92–7.83 (m, 1H), 7.80–7.71 (m, 2H), 7.71–7.63 (m, 2H), 7.45–7.34 (m, 1H).

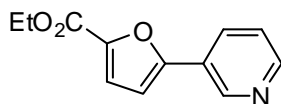
^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm = 149.7, 148.2, 142.3, 134.7, 134.4, 132.8, 127.1, 123.7, 118.5, 111.9.

IR (ATR): ν/cm^{-1} = 3059 (w), 3040 (2), 2224 (m), 1608 (m), 1473 (m), 1392 (m), 1187 (m), 1024 (m), 964 (m), 850 (s), 810 (s), 714 (s), 624 (m), 565 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 180 (M^+ , 100), 153 (16), 127 (18), 100 (6), 76 (5), 63 (4).

HR-MS ($C_{12}H_8N_2$): theoretisch: 180.0687; gemessen: 180.0675 (M^+).

Herstellung von 5-Pyridin-3-yl-furan-2-carbonsäureethylester (4l)



4l wurde ausgehend von 2-Iod-5-furancabonsäureethylester **1j** (438 mg, 2.0 mmol), LiCl (127 mg, 3.0 mmol), und Zn (196 mg, 3.0 mmol) in THF (2.0 mL) nach AAV 1 (Variante A) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (3 h bei 30 °C), die anschließend mit 3-Brompyridin **3g** als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: 3-Brompyridin **3g** (253 mg, 1.6 mmol) in 2 mL THF wurde bei 25 °C zugegeben, gefolgt von 0.5 mol % von PEPPSI (0.1 mL von 80 mmol/L Lösung in THF). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 5 h bei 50 °C gerührt und durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (3x5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann über Na₂SO₄ getrocknet und im MPV eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ether = 1 : 1 bis Ether) gereinigt und ergab 5-Pyridin-3-yl-furan-2-carbonsäureethylester als gelblichen Feststoff (**4l**; 301 mg, 86%).

(Smp = 48.4–49.9 °C).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 9.03–8.91 (m, 1H), 8.60–8.50 (m, 1H), 8.11–7.99 (m, 1H), 7.38–7.28 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.86 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

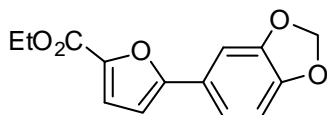
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 158.5, 154.4, 149.6, 146.2, 144.8, 131.7, 125.7, 123.5, 119.5, 107.9, 61.0, 14.3.

IR (ATR): ν/cm⁻¹ = 3121 (w), 2983 (w), 1716 (s), 1566 (m), 1470 (m), 1414 (s), 1372 (m), 1302 (s), 1281 (s), 1226 (s), 1150 (s), 1018 (s), 964 (m), 920 (m), 805 (s), 757 (s), 712 (s).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 217 (M⁺, 100), 189 (4), 172 (50), 145 (28), 116 (31), 89 (10), 63 (12).

HR-MS (C₁₂H₈NO₃): theoretisch: 217.0739; gemessen: 217.0729 (M⁺).

Herstellung von 5-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-furan-2-carbonsäureethylester (4m)



4m wurde ausgehend von 2-Iod-5-furancabonsäureethylester **1j** (438 mg, 2.0 mmol), LiCl (127 mg, 3.0 mmol), und Zn (196 mg, 3.0 mmol) in THF (2.0 mL) nach AAV 1 (Variante A) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (3 h bei 30 °C), die anschließend mit 3,4-(Methylenedioxy)-1-brombenzol **3j** als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: 3,4-(Methylenedioxy)-1-brombenzol **3j** (367 mg, 1.6 mmol) in 2 mL THF wurde bei

25 °C zugegeben, gefolgt von 0.5 mol % von PEPPSI (0.1 mL von 80 mmol/L Lösung in THF). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 20 h bei 50 °C gerührt und durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (3x5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann über Na₂SO₄ getrocknet und im MPV eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ether = 100 : 10 bis Pentan : Ether = 100 : 15) gereinigt und ergab 5-Pyridin-3-yl-furan-2-carbonsäureethylester als weißen Feststoff (**4m**; 379 mg, 91%).

(Smp = 97.0–99.2 °C).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.28 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.86 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

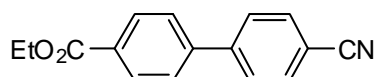
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 158.8, 157.3, 148.3, 148.1, 143.3, 123.9, 119.9, 108.6, 105.7, 105.3, 101.4, 60.8, 14.4.

IR (ATR): ν/cm⁻¹ = 3119 (m), 2992 (w), 2916 (w), 1708 (s), 1472 (s), 1356 (m), 1386 (m), 1303 (s), 1229 (s), 1154 (s), 1034 (s), 966 (m), 932 (m), 864 (m), 813 (m), 758 (s), 686 (m).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 260 (M⁺, 100), 232 (58), 215 (13), 159 (22), 129 (9), 107 (9), 75 (9).

HR-MS (C₁₄H₁₂O₅): theoretisch: 260.0685; gemessen: 260.0676 (M⁺).

Herstellung von 4'-Cyano-biphenyl-4-carbonsäureethylester (**4n**)



4n wurde ausgehend von 4-Iodobenzoesäureethylester **1a** (552 mg, 2.0 mmol), LiCl (127 mg, 3.0 mmol), und Zn (196 mg, 3.0 mmol) in THF (2.0 mL) nach AAV 1 (Variante B) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (10 h), die anschließend mit 4-Brombenzonitril **3k** als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: 4-Brombenzonitril **3k** (402 mg, 1.6 mmol) in 2 mL THF wurde bei 25 °C zugegeben, gefolgt von 0.5 mol % von PEPPSI (0.1 mL von 80 mmol/L Lösung in THF). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 4 h bei 25 °C gerührt und durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (3x5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann über Na₂SO₄ getrocknet und im MPV eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan :

Ether = 100 : 10 bis Pentan : Ether = 100 : 15) gereinigt und ergab 4'-Cyano-biphenyl-4-carbonsäureethylester als weißen Feststoff (**4n**; 313 mg, 78%).

(Smp = 118.3–120.4 °C).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.79–7.63 (m, 6H), 4.43 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

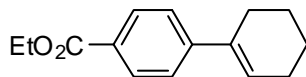
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 166.1, 144.5, 143.3, 132.7, 130.6, 130.3, 127.9, 127.2, 118.7, 111.8, 61.2, 14.3.

IR (ATR): ν/cm⁻¹ = 2989 (w), 2222 (m), 1705 (s), 1605 (m), 1495 (w), 1470 (w), 1396 (m), 1364 (m), 1312 (w), 1265 (s), 1180 (m), 1098 (s), 1020 (m), 1005 (m), 872 (m), 834 (s), 770 (s), 729 (m), 698 (s).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 251 (M⁺, 43), 223 (36), 206 (100), 178 (24), 151 (22), 44 (8).

HR-MS (C₁₆H₁₃NO₂): theoretisch: 251.0946; gemessen: 251.0930 (M⁺).

Herstellung von 4-Cyclohex-1-enyl-benzoesäureethylester (4o)



4o wurde ausgehend von 4-Iodobenzoesäureethylester **1a** (552 mg, 2.0 mmol), LiCl (127 mg, 3.0 mmol), und Zn (196 mg, 3.0 mmol) in THF (2.0 mL) nach AAV 1 (Variante B) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (10 h), die anschließend mit 4-Brombenzonitril **3k** als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: 1-Bromcyclohexen **3l** (368 mg, 1.6 mmol) in 2 mL THF wurde bei 25 °C zugegeben, gefolgt von 0.5 mol % von PEPSI (0.1 mL von 80 mmol/L Lösung in THF). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 4 h bei 25 °C gerührt und durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (3x5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann über Na₂SO₄ getrocknet und im MPV eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ether = 400 : 1 bis Pentan : Ether = 199 : 1) gereinigt und ergab 4-Cyclohex-1-enyl-benzoesäureethylester als weißen Feststoff (**4o**; 276 mg, 75%).

(Smp = 71.7–73.1 °C).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 8.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.28–6.25 (m, 1H), 4.39 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.48–2.40 (m, 2H), 2.30–2.21 (m, 2H), 1.87–1.76 (m, 2H), 1.75–1.64 (m, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

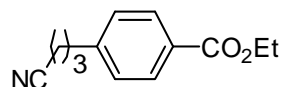
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 166.6, 147.0, 135.9, 129.5, 128.4, 127.1, 124.7, 60.8, 27.2, 26.0, 22.9, 22.0, 14.4.

IR (ATR): ν/cm⁻¹ = 2927 (m), 2862 (w), 1708 (s), 1602 (m), 1462 (w), 1410 (w), 1364 (m), 1271 (s), 1188 (m), 1102 (s), 1018 (m), 921 (w), 869 (w), 835 (m), 768 (s), 747 (s), 696 (m).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 230 (M⁺, 99), 185 (45), 157 (100), 129 (84), 115 (26), 91 (24), 77 (10).

HR-MS (C₁₅H₁₈O₂): theoretisch: 230.1307; gemessen: 230.1305 (M⁺).

Herstellung von 4-(3-Cyanopropyl)-benzoesäureethylester (7a)



7a wurde ausgehend von 4-Iodbuttersäurenitril **5a** (390 mg, 2.0 mmol), LiCl (127 mg, 3.0 mmol), und Zn (196 mg, 3.0 mmol) in THF (2.0 mL) nach AAV 3 (Variante A) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (2 h), die anschließend mit 4-Brombenzoesäureethylester **3k** als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: 4-Brombenzoesäureethylester **3k** (367 mg, 1.6 mmol) wurde bei 25 °C zugegeben, gefolgt von 0.5 mol % von PEPPSI (0.2 mL von 40 mmol/L Lösung in THF) und DMI (1.0 mL). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 2 h bei 25 °C gerührt und durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (3x5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann über Na₂SO₄ getrocknet und im MPV eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ether = 2 : 1) gereinigt und ergab 4-(3-Cyanopropyl)-benzoesäureethylester als gelbes Öl (**7a**; 299 mg, 86%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 8.02–7.94 (m, 2H), 7.29–7.20 (m, 2H), 4.36 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.37–2.27 (m, 2H), 2.06–1.93 (m, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

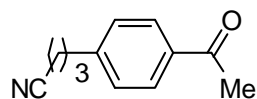
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 166.4, 144.9, 130.0, 129.0, 128.4, 119.2, 60.9, 34.4, 26.6, 16.5, 14.3.

IR (ATR): ν/cm^{-1} = 2982 (w), 2934 (w), 2247 (w), 1710 (s), 1611 (m), 1447 (m), 1417 (m), 1367 (m), 1272 (s), 1178 (m), 1101 (s), 1021 (m), 861 (m), 761 (s), 704 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 217 (M^+ , 7), 189 (9), 172 (100), 149 (6), 135 (5), 91 (5).

HR-MS ($\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$): theoretisch: 217.1103; gemessen: 217.1096 (M^+).

Herstellung von 4-(4-Acetyl-phenyl)-butyronitril (**7b**)



7b wurde ausgehend von 4-Iodbuttersäurenitril **5a** (390 mg, 2.0 mmol), LiCl (127 mg, 3.0 mmol), und Zn (196 mg, 3.0 mmol) in THF (2.0 mL) nach AAV 3 (Variante A) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (2 h), die anschließend mit 4-Bromacetophenon **3i** als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: 4-Bromacetophenon **3i** (318 mg, 1.6 mmol) wurde bei 25 °C zugegeben, gefolgt von 0.5 mol % von PEPSI (0.2 mL von 40 mmol/L Lösung in THF) und DMI (1.0 mL). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 2 h bei 25 °C gerührt und durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (3x5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann über Na_2SO_4 getrocknet und im MPV eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ether = 2 : 1 bis Pentan : Ether = 1 : 2) gereinigt und ergab 4-(4-Acetyl-phenyl)-butyronitril als gelbes Öl (**7b**; 210 mg, 70%).

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 7.92–7.84 (m, 2H), 7.30–7.21 (m, 2H), 2.82 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.32 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.98 (quint, J = 7.4 Hz, 2H).

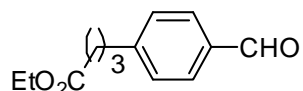
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 197.6, 145.3, 135.6, 128.7, 128.6, 119.2, 34.3, 26.5, 26.4, 16.4.

IR (ATR): ν/cm^{-1} = 2931 (w), 2246 (w), 1678 (s), 1606 (m), 1414 (m), 1358 (m), 1266 (s), 1183 (m), 1114 (w), 1017 (w), 956 (m), 836 (m), 802 (m), 690 (m), 599 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 187 (M^+ , 54), 173 (100), 144 (20), 131 (17), 116 (39), 103 (19), 91 (20).

HR-MS ($\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}$): calc.: 187.0997; found: 187.0984 (M^+).

Herstellung von 4-(4-Formylphenyl)-buttersäureethylester (**7c**)



7c wurde ausgehend von 4-Brombuttersäureethylester **5b** (484 mg, 2.0 mmol), LiCl (127 mg, 3.0 mmol), und Zn (196 mg, 3.0 mmol) in THF (2.0 mL) nach AAV 3 (Variante B) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (12 h), die anschließend mit 4-Brombenzaldehyd **3l** als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: 4-Brombenzaldehyd **3l** (296 mg, 1.6 mmol) wurde bei 25 °C zugegeben, gefolgt von 0.5 mol % von PEPSI (0.2 mL von 40 mmol/L Lösung in THF) und DMI (1.0 mL). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 1 h bei 25 °C gerührt und durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (3x5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann über Na₂SO₄ getrocknet und im MPV eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ether = 4 : 1) gereinigt und ergab 4-(4-Formylphenyl)-buttersäureethylester als hellgelbes Öl (**7c**; 307 mg, 87%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 9.96 (s, 1H), 7.83–7.76 (m, 2H), 7.37–7.30 (m, 2H), 4.12 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.77–2.68 (m, 2H), 2.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.05–1.91 (m, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.3 Hz).

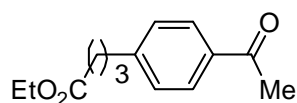
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 191.9, 173.1, 148.9, 134.7, 130.0, 129.2, 60.4, 35.3, 33.5, 26.1, 14.2.

IR (ATR): ν/cm⁻¹ = 2951 (m), 1725 (s), 1676 (s), 1609 (m), 1575 (m), 1426 (s), 1320 (s), 1290 (s), 1255 (s), 1172 (s), 1019 (m), 934 (m), 859 (m), 760 (s), 696 (m).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 220 (M⁺, 100), 175 (18), 147 (23), 133 (90), 117 (7), 105 (10), 91 (17).

HR-MS (C₁₃H₁₆O₃): theoretisch: 220.1099; gemessen: 220.1071 (M⁺).

Herstellung von 4-(4-Acetyl-phenyl)-buttersäureethylester (**7d**)



7d wurde ausgehend von 4-Brombuttersäureethylester **5b** (484 mg, 2.0 mmol), LiCl (127 mg, 3.0 mmol), und Zn (196 mg, 3.0 mmol) in THF (2.0 mL) nach AAV 3 (Variante B) in eine

entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (12 h), die anschließend mit 4-Bromacetophenon **3i** als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: 4-Bromacetophenon **3i** (318 mg, 1.6 mmol) wurde bei 25 °C zugegeben, gefolgt von 0.5 mol % von PEPPSI (0.2 mL von 40 mmol/L Lösung in THF) und DMI (1.0 mL). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 2 h bei 25 °C gerührt und durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (3x5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann über Na₂SO₄ getrocknet und im MPV eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ether = 5 : 1) gereinigt und ergab 4-(4-Acetyl-phenyl)-buttersäureethylester als hellgelbes Öl (**7d**; 257 mg, 83%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.91–7.83 (m, 2H), 7.30–7.21 (m, 2H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.75–2.64 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.31 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.02–1.92 (m, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

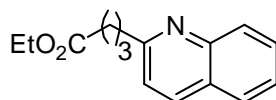
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 197.8, 173.2, 147.2, 135.3, 128.7, 128.6, 60.3, 35.1, 33.5, 26.5, 26.1, 14.2.

IR (ATR): ν/cm⁻¹ = 2981 (w), 2937 (w), 1729 (s), 1680 (s), 1606 (m), 1571 (w), 1413 (m), 1358 (m), 1266 (s), 1181 (s), 1146 (m), 1018 (m), 956 (m), 843 (m), 806 (m), 597 (s), 572 (m).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 234 (M⁺, 100), 219 (33), 189 (22), 118 (6), 90 (7).

HR-MS (C₁₄H₁₈O₃): theoretisch: 234.1256; gemessen: 234.1255 (M⁺).

Herstellung von 4-Chinolin-2-yl-buttersäureethylester (**7e**)



7e wurde ausgehend von 4-Brombuttersäureethylester **5b** (484 mg, 2.0 mmol), LiCl (127 mg, 3.0 mmol), und Zn (196 mg, 3.0 mmol) in THF (2.0 mL) nach AAV 3 (Variante B) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (12 h), die anschließend mit 2-Chlorchinolin **3c** als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: 2-Chlorchinolin **3c** (327 mg, 1.6 mmol) wurde bei 25 °C zugegeben, gefolgt von 0.5 mol % von PEPPSI (0.2 mL von 40 mmol/L Lösung in THF) und DMI (1.0 mL). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 15 h bei 50 °C gerührt und durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Das

Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (3x5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann über Na₂SO₄ getrocknet und im MPV eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ether = 2 : 1 bis Pentan : Ether = 3 : 2) gereinigt und ergab 4-Chinolin-2-yl-buttersäureethylester als gelbes Öl (**7d**; 285 mg, 73%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 8.10-7.98 (m, 2H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.72-7.62 (m, 1H), 7.52-7.43 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.08-2.90 (m, 2H), 2.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.27-2.07 (m, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

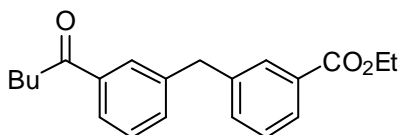
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 173.4, 161.7, 147.9, 136.3, 129.4, 128.9, 127.5, 126.8, 125.8, 121.3, 60.3, 38.3, 33.8, 24.9, 14.2.

IR (ATR): ν/cm⁻¹ = 3058 (w), 2979 (w), 2935 (w), 1728 (s), 1600 (m), 1504 (m), 1426 (m), 1374 (m), 1307 (m), 1244 (m), 1178 (s), 1139 (s), 1026 (m), 951 (w), 827 (s), 753 (s), 618 (m).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 243 (M⁺, 15), 198 (67), 170 (100), 156 (26), 143 (32), 128 (25), 115 (19).

HR-MS (C₁₅H₁₇NO₂): theoretisch: 243.1259; gemessen: 243.1215 (M⁺).

Herstellung von 3-(3-Pentanoylbenzyl)benzoesäureethylester (7f)



7f wurde ausgehend von 3-Pentanoylbenzylchlorid **5c** (843 mg, 4.0 mmol), LiCl (254 mg, 6.0 mmol), und Zn (392 mg, 6.0 mmol) in THF (2.0 mL) nach AAV 4 (Variante A) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (4 h), die anschließend mit 3-Brombenzoesäureethylester **3m** als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: 3-Brombenzoesäureethylester **3m** (458 mg, 2.0 mmol) wurde bei 25 °C zugegeben, gefolgt von 2.0 mol % von PEPPSI (1.0 mL von 40 mmol/L Lösung in THF). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 2 h bei 25 °C gerührt und durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit DCM (3x20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann über Na₂SO₄ getrocknet und im MPV eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie

(Pentan : Ether = 15 : 1 bis Pentan : Ether = 7 : 1) gereinigt und ergab 3-(3-Pentanoylbenzyl)benzoesäureethylester als farblose Flüssigkeit (**7f**; 595 mg, 92%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.92–7.86 (m, 2H), 7.82–7.75 (m, 2H), 7.40–7.31 (m, 4H), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.92 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.76–1.62 (m, 2H), 1.45–1.30 (m, 2H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

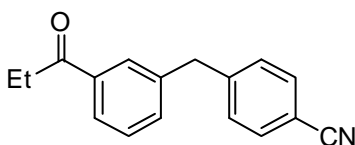
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 200.5, 166.5, 141.0, 140.7, 137.4, 133.3 (overlap), 130.8, 129.9, 128.8, 128.6, 128.3, 127.6, 126.2, 60.9, 41.5, 38.4, 26.4, 22.4, 14.3, 13.9.

IR (ATR): ν /cm⁻¹ = 2957 (m), 2931 (m), 2871 (w), 1714 (vs), 1681 (s), 1443 (m), 1366 (m), 1276 (vs), 1190 (s), 1159 (m), 1104 (m), 1081 (m), 1022 (m), 745 (m), 703 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 324 (M⁺, 3), 282 (25), 267 (100), 237 (10), 236 (51), 166 (12), 165 (30), 161 (13).

HR-MS (C₂₁H₂₄O₃): theoretisch: 324.1725; gemessen: 324.1714 (M⁺).

Herstellung von 4-(3-Propionylbenzyl)benzonitril (**7g**)



7g wurde ausgehend von 3-Propionylbenzylchlorid **5d** (365 mg, 2.0 mmol), LiCl (127 mg, 3.0 mmol), und Zn (196 mg, 3.0 mmol) in THF (2.0 mL) nach AAV 4 (Variante A) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (4 h), die anschließend mit 4-Brombenzonitril **3g** als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: 4-Brombenzonitril **3g** (182 mg, 1.0 mmol) wurde bei 25 °C zugegeben, gefolgt von 2.0 mol % von PEPPSI (0.5 mL von 40 mmol/L Lösung in THF). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 2 h bei 25 °C gerührt und durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit DCM (3x20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann über Na₂SO₄ getrocknet und im MPV eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ether = 7 : 1) gereinigt und ergab 4-(3-Propionylbenzyl)-benzonitril als weißen Feststoff (**7g**; 196 mg, 79%).

(Smp = 82.5–84.0 °C).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.83–7.71 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.42–7.20 (m, 4H), 4.04 (s, 2H), 2.93 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

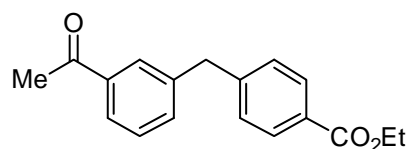
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 200.6, 146.0, 139.9, 137.4, 133.3, 132.4, 129.6, 129.0, 128.3, 126.5, 118.8, 110.3, 41.8, 31.8, 8.2.

IR (ATR): ν/cm^{-1} = 2978 (w), 2938 (w), 2227 (m), 1683 (vs), 1602 (m), 1506 (m), 1413 (m), 1349 (m), 1240 (s), 1177 (m), 1160 (s), 1020 (m), 973 (m), 859 (m), 813 (s), 783 (s), 746 (s), 695 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 249 (M^+ , 100), 221 (26), 220 (31), 191 (42), 190 (86), 165 (75), 152 (11).

HR-MS ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}$): theoretisch: 249.1154; gemessen: 249.1131 (M^+).

Herstellung von 4-(3-Acetylbenzyl)benzoesäureethylester (**7h**)



7h wurde ausgehend von 3-Acetylbenzylchlorid **5e** (337 mg, 2.0 mmol), LiCl (127 mg, 3.0 mmol), und Zn (196 mg, 3.0 mmol) in THF (2.0 mL) nach AAV 4 (Variante A) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (3 h), die anschließend mit 4-Brombenzoesäureethylester **3k** als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: 4-Brombenzoesäureethylester **3k** (229 mg, 1.0 mmol) wurde bei 25 °C zugegeben, gefolgt von 2.0 mol % von PEPPSI (0.5 mL von 40 mmol/L Lösung in THF). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 2 h bei 25 °C gerührt und durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit DCM (3x20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann über Na_2SO_4 getrocknet und im MPV eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ether = 7 : 1) gereinigt und ergab 4-(3-Acetylbenzyl)benzoesäureethylester als weißen Feststoff (**7h**; 264 mg, 94%).

(Smp = 78.3–80.3 °C).

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 7.99–7.93 (m, 2H), 7.82–7.77 (m, 2H), 7.41–7.32 (m, 2H), 7.26–7.21 (m, 2H), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

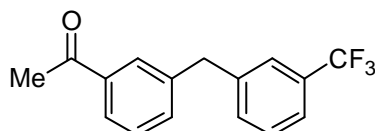
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 198.1, 166.5, 145.6, 140.8, 137.5, 133.7, 129.9, 128.9, 128.9 (overlap), 128.8, 128.6, 126.6, 60.9, 41.7, 26.7, 14.3.

IR (ATR): ν/cm^{-1} = 2984 (w), 1706 (vs), 1673 (vs), 1609 (m), 1580 (m), 1478 (m), 1416 (m), 1363 (s), 1288 (s), 1274 (vs), 1194 (s), 1177 (s), 1125 (s), 1103 (s), 1021 (s), 958 (m), 920 (s), 856 (m), 792 (s), 763 (s), 720 (vs), 698 (vs).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 282 (M^+ , 48), 267 (100), 237 (26), 165 (20), 111 (12), 43 (11).

HR-MS ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3$): theoretisch: 282.1256; theoretisch: 282.1234 (M^+).

Herstellung von 1-{3-[3-(Trifluoromethyl)benzyl]phenyl}ethanone (7i)



7i wurde ausgehend von 3-Acetylbenzylchlorid **5e** (674 mg, 4.0 mmol), LiCl (254 mg, 6.0 mmol), und Zn (392 mg, 6.0 mmol) in THF (2.0 mL) nach AAV 4 (Variante A) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (3 h), die anschließend mit 3-Brombenzotrifluorid **3n** als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: 3-Brombenzotrifluorid **3n** (450 mg, 2.0 mmol) wurde bei 25 °C zugegeben, gefolgt von 2.0 mol % von PEPPSI (1.0 mL von 40 mmol/L Lösung in THF). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 5 h bei 25 °C gerührt und durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ether (3x20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann über Na_2SO_4 getrocknet und im MPV eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ether = 4 : 1) gereinigt und ergab 4-(3-Acetylbenzyl)benzoesäureethylester als farblose Flüssigkeit (**7i**; 476 mg, 86%).

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 7.84–7.78 (m, 2H), 7.51–7.31 (m, 6H), 4.09 (s, 2H), 2.58 (s, 3H).

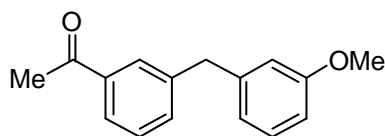
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 198.0, 141.3, 140.6, 137.6, 133.6, 132.2 (m, $4J_{\text{C-F}} = 1.5$ Hz), 130.9 (m, $2J_{\text{C-F}} = 32$ Hz), 129.1, 129.0, 128.6, 126.7, 125.5 (q, $3J_{\text{C-F}} = 4$ Hz), 124.1 (m, $1J_{\text{C-F}} = 272$ Hz), 123.3 (q, $3J_{\text{C-F}} = 4$ Hz), 41.5, 26.7.

IR (ATR): ν/cm^{-1} = 1682 (s), 1436 (w), 1358 (m), 1329 (s), 1268 (s), 1159 (s), 1117 (vs), 1094 (s), 1072 (vs), 915 (m), 790 (s), 749 (m), 719 (m), 701 (s), 692 (s), 655 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 278 (M^+ , 21), 263 (100), 215 (12), 165 (23), 43 (13).

HR-MS ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}$): theoretisch: 278.0918; gemessen: 278.0921 (M^+).

Herstellung von 1-[3-(3-Methoxybenzyl)phenyl]ethanon (**7j**)



7j wurde ausgehend von 3-Acetylbenzylchlorid **5e** (337 mg, 2.0 mmol), LiCl (127 mg, 3.0 mmol), und Zn (196 mg, 3.0 mmol) in THF (2.0 mL) nach AAV 4 (Variante A) in eine entsprechende zinkorganische Verbindung überführt (3 h), die anschließend mit 3-Bromanisol **3o** als Elektrophil abgefangen wurde. Abfangreaktion mit einem Elektrophil: 3-Bromanisol **3o** (187 mg, 1.0 mmol) wurde bei 25 °C zugegeben, gefolgt von 2.0 mol % von PEPPSI (0.5 mL von 40 mmol/L Lösung in THF). Die Reaktionsmischung wurde anschließend 5 h bei 25 °C gerührt und durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit DCM (3x20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann über Na_2SO_4 getrocknet und im MPV eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie (Pentan : Ether = 7 : 1) gereinigt und ergab 1-[3-(3-Methoxybenzyl)phenyl]ethanon als weißen Feststoff (**7j**; 145 mg, 60%).

(Smp = 78.3–80.3 °C).

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 7.84–7.74 (m, 2H), 7.43–7.33 (m, 2H), 7.21 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.81–6.69 (m, 3H), 4.00 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 198.2, 159.8, 141.9, 141.5, 137.4, 133.7, 129.5, 128.7, 128.6, 126.3, 121.3, 114.8, 111.5, 55.1, 41.8, 26.7.

IR (ATR): ν/cm^{-1} = 3003 (vw), 2938 (w), 2836 (w), 1680 (s), 1598 (s), 1583 (s), 1488 (s), 1454 (m), 1434 (m), 1356 (m), 1267 (vs), 1257 (vs), 1162 (m), 1148 (s), 1047 (s), 778 (s), 740 (s), 690 (vs).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 240 (M^+ , 84), 226 (20), 225 (100), 197 (21), 182 (18), 165 (43) 153 (21), 44 (17), 42 (23).

HR-MS ($C_{16}H_{16}O_2$): theoretisch: 240.1150; gemessen: 240.1132 (M^+).

5. Allgemeine Bemerkungen zu den Experimenten

5.1 Vorbemerkungen

5.1.1 Analytik

Elementaranalyse

Verbrennungsanalysen wurden mittels eines CHN-Rapid Elementaranalysators der Fa. Heraeus durchgeführt.

Gaschromatographie

Für analytische Zwecke wurden Gaschromatographen des Typs 6850 Series GC System der Fa. Agilent verwendet. Bei den Säulen handelte es sich um Säulen des Typs Varian CP8742 WCOT Fused Silica (30.0 m x 320 mm x 0.25 mm; Säulenvordruck: 25 PSI; Stickstofffluss: 1.3 mL/min). Chirale Verbindungen wurden entweder auf einem Agilent 6890 Series oder 6850 Series GC System mittels einer der folgenden Säulen getrennt:

A: ASTEC G0112-10 TFA gamma-cyclodextrin (30.0 m x 250 mm x 0.00 mm)

B: CHROMPAC 7495 CP-Chirasil-L-val (25.0 m x 250 mm x 0.12 mm)

C: ASTEC CD-71023 ChiralDEX B-PH (30.0 m x 250 mm x 0.00 mm)

Der Säulenvordruck betrug 12 PSI, der Stickstofffluss 2.4 mL/min.

Zur Detektion der getrennten Verbindungen wurden jeweils Flammenionisationsdetektoren (FID) eingesetzt.

Hochdruckflüssigkeitschromatographie

Zur Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) wurden Geräte der Fa. Dionex mit automatischem Probengeber und UV-Vis Diodenarraydetektor verwendet. Es wurden ausschließlich Säulen des Herstellers *Daicel* vom Typ *Chiracel OD* oder *OD-H* benutzt. Als Laufmittel dienten isokratische Gemische von *iso*-Propanol und *n*-Heptan.

Infrarotspektroskopie

IR-Spektren wurden an einem Spektrometer „*Perkin Elmer Spectrum BXII FT-IR System*“ mit Diamanten-ATR „*Smiths Detection DuraSampl IR(II)*™“ aufgenommen. Die Absorption wird in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben.

Kernresonanzspektroskopie

Die gemessenen Spektren wurden mit den Geräten Varian Mercury 200, Bruker ARX 300, Varian VXR 400S, Varian Inova oder Bruker ARX 600 aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind als δ -Werte in ppm, bezogen auf Tetramethylsilan gegen den Restprotonengehalt des verwendeten deuterierten Lösungsmittels bzw. dessen Kohlenstoffatome, angegeben.

OH- und NH-Protonen sind nur dann erwähnt, wenn diese klar identifizierbar waren.

Massenspektroskopie

Die Messungen wurden an einem Finnigan MAT95Q Sektorfeld-Quadropol Hybridgerät oder einem Finnigan MAT90 Sektorfeldgerät durchgeführt. Für Elektronenstoßionisation (EI) und Chemische Ionisation (CI) betrug die Quellentemperatur 200 oder 300 °C und die Elektronenenergie 70 eV. Direktinsertionsproben wurden in einem Aluminiumtiegel von 20 bis 400 °C mit einer Rate von 60 °C/min geheizt. Für die Kopplung von Gaschromatographie mit massenspektrometrischer Detektion wurde eine GC/MS Kombination der Fa. Agilent vom Typ HP 6890/MSD 5973 eingesetzt (Säule HP5-MS: 30 m x 250 mm x 0.25 mm, Säulendruck: 7 psi, Heliumfluß: 1.0 ml/min). Für computergestützte Spektrenvergleiche wurden NIST und Wiley Massenspektrenbibliotheken herangezogen.

Schmelzpunkte

Schmelzpunkte wurden auf einem Gerät *Büchi B-540* gemessen. Die angegebenen Werte sind nicht korrigiert. Wenn vor dem Schmelzen Zersetzung eintrat, ist die Zersetzungstemperatur (gekennzeichnet durch ZT) angegeben.

5.1.2 Arbeitsmethoden

Reaktionsdurchführung

Für Arbeiten mit luft- und wasserempfindlichen Substanzen wurde die Schlenk-Technik verwendet. Dabei wurden die Reaktionen in Glasapparaturen durchgeführt, die zuvor im ÖPV mit der Heißluftfön ausgeheizt (bei ca. 350 °C) und anschließend mit Argon befüllt worden waren.

Die zum Transfer von Lösungen und Reagenzien verwendeten Kanülen und Spritzen wurden vor Gebrauch mit Argon gespült.

Gehaltbestimmung metallorganischer Reagenzien

Der Gehalt von Lösungen Lithium- und Magnesium-organischer Verbindungen wurde nach der Methode von L. Paquette⁸⁶ oder durch Titration mit Iod⁸⁷ bestimmt.

5.1.3 Reagenzien und Lösungsmitteln

Handelsübliche Chemikalien mit einer Reinheit > 97 % wurden ohne weitere Reinigung für die Reaktionen verwendet. Lösungen wurden wie folgt vorbereitet bzw. bezogen:

CuCN·2LiCl	LiCl (2 Äquiv.) wurde unter Rühren in einem Schlenk-Kolben im ÖPV für 3 h auf 150 °C im Ölbad erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde CuCN (1 Äquiv.) im Argonstrom zugegeben und das Gemisch anschließend unter Rühren im ÖPV für 3 h auf 120 °C im Ölbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die ausgerechnete Menge von trockenem THF zugesetzt, so dass die Konzentration der Lösung 1.0 M beträgt.
<i>n</i> -Butyllithium	Wurde als 1.6 M bzw. 2.5 M Lösung in <i>n</i> -Hexan der Fa. Chemetall eingesetzt.
ZnCl ₂	ZnCl ₂ wurde 3 h bei 120 °C im ÖPV getrocknet und anschließend im gewünschten Lösungsmittel gelöst (THF oder Diethylether).

⁸⁶ H.-S. Lin, L. Paquette, *Synth. Commun.* **1994**, 24, 2503.

⁸⁷ A. Krasovskiy, P. Knochel, *Synthesis* **2006**, 890.

Lösungsmittel, die für Umsetzungen luft- und hydrolyseempfindlicher Substanzen verwendet wurden, wurden vor Gebrauch getrocknet. Eine Tabelle gibt Auskunft über die verwendeten Trockenmittel und -bedingungen:

Trocknung von Lösungsmitteln

Lösungsmittel	Vortrocknung	Trocknung/Trockenmittel	Trockenbedingungen
<i>Aceton</i>	Molekularsieb 3 Å ^a	Phosphorpentoxid	Destillation
<i>Dichlormethan</i>		Phosphorpentoxid	Umlauf-Destillation ^d
<i>Diethylether</i>	CaCl ₂	Ausgeheiztes Aluminiumoxid	Filtration unter N ₂
<i>DMF</i>	CaH ₂	CaH ₂ ^b	Destillation ^{d,e}
<i>Ethanol</i>		Mg	Destillation ^d
<i>n-Hexan</i>		Na/Benzophenon	Destillation
<i>Methanol</i>		Mg	Destillation
<i>Pyridin</i>		KOH ^a , CaH ₂ ^b	Destillation ^d
<i>THF</i>		Na/Benzophenon	Umlauf-Destillation ^d
<i>Toluol</i>	KOH	Na	Umlauf-Destillation ^d
<i>Triethylamin</i>		CaH ₂ ^b	Destillation ^d
<i>1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon</i>		CaH ₂ ^b	Destillation ^d

^a Wurde über dem Trockenmittel gelagert; ^b wurde über Nacht mit dem Trockenmittel gerührt; ^c es wurde zuvor frisches Trockenmittel zugesetzt; ^d wurde vor der Destillation 5 h bei der Siedetemperatur erhitzt; ^e wurde im MPV destilliert.

5.1.4 Reinigungsverfahren

Chromatographie

Säulenchromatographische Trennungen wurden mit Kieselgel der Fa. VWR (Kieselgel Typ 60, Korngröße 0.040 – 0.063 mm, 230 – 400 mesh ASTM für die Flash-Säulenchromatographie) durchgeführt. Für die Dünnschichtchromatographie wurden Fertigplatten (Kieselgel 60 F₂₅₄) der Fa. VWR verwendet. Die Entwicklung erfolgte mit Molybdophosphorsäure/Cersulfat (2.5 g Molybdophosphorsäure, 2.0 g Ce(SO₄)₂ und 6 mL konz. Schwefelsäure in 100 mL Wasser) oder mit Kaliumpermanganat (2.5 g KMnO₄, 16.0 g K₂CO₃ und 0.3 g KOH in 250 mL Wasser) und jeweils anschließender Erwärmung mit dem Heißluftfön und/oder mittels Bestrahlung mit UV-Licht (λ = 254 nm).

5.1.5 Vakuum

Für die Arbeiten wurden verschiedene Vakuumbereiche verwendet:

Membranpumpenvakuum (MPV): 20 (\pm 5) mbar

Ölpumpenvakuum (ÖPV): 2 (\pm 1)·10⁻² mbar

Diffusionspumpenvakuum (DPV): 5 (\pm 4)·10⁻⁵ mbar

5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1: Zink-Insertion in Aryl/Heteroaryl/Alkyl iodide

Variante A

LiCl (1.4 – 5.0 Äquiv.) wurde in einem Schlenk-Kolben vorgelegt und unter Rühren im ÖPV für 10 min auf 150 °C mit Heißluftfön erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde der Zink-Pulver (1.4 - 5.0 Äquiv, 150 mesh von Fa. Chemetall, oder 325 mesh von Fa. Strem) im Argonstrom zugegeben und das heterogene Gemisch wurde anschließend im ÖPV für 10 min auf 150 °C mit Heißluftfön erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde der Kolben mit Argon geflutet und trockenes THF zugegeben. Zink wurde mit 5 mol % 1,2-Dibromethan und 1 mol % Me₃SiCl aktiviert⁸, und das entsprechende Aryl-/Heteroaryliodid (1 Äquiv.) pur zugegeben. Die Reaktion wurde bei 25 °C durchgeführt. Der Reaktionsverlauf wurde mit Hilfe von GC-Analyse gegen internen Standard kontrolliert und nachdem die Reaktion fertig war, wurde die Konzentration von Zink-organischer Verbindung durch Iod-Titration bestimmt⁸⁷. Die GC-Ausbeute liegt bei ca. 92 - 99%, Konzentration von Organozinkverbindungen beträgt in der Regel 0.90 - 0.95 M.

Variante B

Die Insertion von Zink wurde wie bei der Variante A vorbereitet, allerdings bei 50 °C durchgeführt.

AAV 2: Zink-Insertion in Aryl/Heteroarylhalogenide mit anschließender Palladium-katalysierten Negishi-Kreuzkupplung ("Eintopf-Verfahren").

Variante A

LiCl (1.5 Äquiv.) wurde in einem Schlenk-Kolben vorgelegt und unter Rühren im ÖPV für 10 min auf 150 °C mit Heißluftfön erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde der Zink-Pulver (1.5 Äquiv, 10µ 98+% von Fa. Aldrich, 150 mesh von Fa. Chemetall, oder 325 mesh von Fa.

Strem) im Argonstrom zugegeben und das heterogene Gemisch wurde anschließend im ÖPV für 10 min auf 150 °C mit Heißluftfön erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde der Kolben mit Argon geflutet und trockenes THF zugegeben. Zink wurde mit 5 mol % 1,2-Dibromethan und 1 mol % Me₃SiCl aktiviert⁸, und das entsprechende Aryl-/Heteroarylhalogenid (1 Äquiv.) pur zugegeben. Die Reaktion wurde bei 25 °C durchgeführt. Der Reaktionsverlauf wurde mit Hilfe von GC-Analyse gegen internen Standard kontrolliert und nachdem die Reaktion fertig war (Umsetzung >96%), das entsprechende Arylhalogenid (0.8 Äquiv.) wurde zugegeben, gefolgt von Pd-Katalysator (PEPPSI, 0.5 mol%). Der unreaktierte Zink-Pulver wurde dabei nicht entfernt. Die Umsetzung wurde per GC verfolgt, und anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Diethylether oder Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann über Na₂SO₄ getrocknet und anschließend im MPV eingeeengt.

Variante B

Die Insertion von Zink wurde wie bei der Variante A vorbereitet, allerdings die Kreuzkupplung bei 50 °C durchgeführt.

AAV 3: Zink-Insertion in Alkylhalogenide mit anschließender Palladium-katalysierten Negishi-Kreuzkupplung ("Eintopf-Verfahren").

Variante A

LiCl (1.5 Äquiv.) wurde in einem Schlenk-Kolben vorgelegt und unter Rühren im ÖPV für 10 min auf 150 °C mit Heißluftfön erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde der Zink-Pulver (1.5 Äquiv, 10µ 98+% von Fa. Aldrich, 150 mesh von Fa. Chemetall, oder 325 mesh von Fa. Strem) im Argonstrom zugegeben und das heterogene Gemisch wurde anschließend im ÖPV für 10 min auf 150 °C mit Heißluftfön erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde der Kolben mit Argon geflutet und trockenes THF zugegeben. Zink wurde mit 5 mol % 1,2-Dibromethan und 1 mol % Me₃SiCl aktiviert⁸, und das entsprechende Alkylhalogenid (1 Äquiv.) bei 25 °C pur zugegeben. Die Reaktion wurde bei 25 °C durchgeführt. Der Reaktionsverlauf wurde mit Hilfe von GC-Analyse gegen internen Standard kontrolliert und nachdem die Reaktion fertig war (Umsetzung >96%), das entsprechende Arylhalogenid (0.8 Äquiv.) wurde zugegeben, gefolgt von Pd-Katalysator (PEPPSI, 0.5 mol%). Der unreaktierte Zink-Pulver wurde dabei nicht entfernt. Die Umsetzung wurde per GC verfolgt, und anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Diethylether oder

Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann über Na₂SO₄ getrocknet und anschließend im MPV eingengt.

Variante B

Die Insertion von Zink wurde wie bei der Variante A vorbereitet, allerdings die Kreuzkupplung bei 50 °C durchgeführt.

AAV 4: Zink-Insertion in Benzylhalogenide mit anschließender Palladium-katalysierten Negishi-Kreuzkupplung ("Eintopf-Verfahren").

Variante A

LiCl (1.5 Äquiv.) wurde in einem Schlenk-Kolben vorgelegt und unter Rühren im ÖPV für 10 min auf 150 °C mit Heißluftfön erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde der Zink-Pulver (1.5 Äquiv, 10µ 98+% von Fa. Aldrich, 150 mesh von Fa. Chemetall, oder 325 mesh von Fa. Strem) im Argonstrom zugegeben und das heterogene Gemisch wurde anschließend im ÖPV für 10 min auf 150 °C mit Heißluftfön erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde der Kolben mit Argon geflutet und trockenes THF zugegeben. Zink wurde mit 5 mol % 1,2-Dibromethan und 1 mol % Me₃SiCl aktiviert⁸, und das entsprechende Benzylhalogenid (1 Äquiv.) in THF (ca. 4 M) bei 25 °C zugegeben. Die Reaktion wurde bei 25 °C durchgeführt. Der Reaktionsverlauf wurde mit Hilfe von GC-Analyse gegen internen Standard kontrolliert und nachdem die Reaktion fertig war (Umsetzung >96%), das entsprechende Arylhalogenid (0.5 Äquiv.) wurde zugegeben, gefolgt von Pd-Katalysator (PEPPSI, 0.5 mol%). Der unreaktierte Zink-Pulver wurde dabei nicht entfernt. Die Umsetzung wurde per GC verfolgt, und anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Diethylether oder Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann über Na₂SO₄ getrocknet und anschließend im MPV eingengt.

Variante B

Die Insertion von Zink wurde wie bei der Variante A vorbereitet, allerdings die Kreuzkupplung bei 50 °C durchgeführt.

6. Anhang

6.1 Verfahren zur Synthese von Organoelementverbindungen Ger. Offen. 2007, 14 pp.

Zusammenfassung: Die vorliegende Anmeldung offenbart ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel $R^1-M^1-A_dLiX$ (I) durch Umsetzen einer Verbindung R^1-A (III) mit einem Element M^1 in Gegenwart von Lithiumsalzen. Die Anmeldung offenbart auch ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel $R^1_m-M^3-T_nLiX$ (II) durch Umsetzen einer Verbindung R^1-A (III) mit einer M^3 -haltigen Verbindung in Gegenwart von Lithiumsalzen und in Gegenwart eines elementaren Metalls M^2 . Das Metall M^3 kann dabei ausgewählt werden aus Al, Mn, Cu, Zn, Sn, Ti, In, La, Ce, Nd, Y, Li, Sm, Bi, Mg, B, Si und S.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Organoelementverbindungen ausgehend von Organohalogenverbindungen, die Organoelementverbindungen selbst sowie die Verwendung der Organoelementverbindungen.

Im folgenden soll das grundlegende Prinzip der Erfindung anhand von Organozinkverbindungen erläutert werden. Die Erfindung soll jedoch nicht auf Organozinkverbindungen beschränkt sein, sondern lässt sich mit vielen weiteren Metallen oder Halbmetallen realisieren.

Organozinkverbindungen sind dank ihrer spezifischen Reaktivität und Toleranz zu vielen funktionellen Gruppen wichtige Ausgangs- oder Zwischenprodukte in der organischen Chemie. Die Herstellung von beispielsweise Organozinkbromiden direkt aus Aryl- und Alkylbromiden ist jedoch bisher durch den Einsatz des verhältnismäßig teuren und wenig stabilen Rieke-Zink oder durch eine Reaktionsdurchführung in reinem Dimethylacetamid (DMAC) als Lösungsmittel stark eingeschränkt.

Bei Rieke-Zink wird Zinkchlorid mit Lithiumnaphthalin zu einem fein verteilten Zinkpulver reduziert. Dieses Zinkpulver ist aufgrund seiner großen Oberfläche hoch reaktiv. Es lässt sich in eine Kohlenstoff-Halogen-Bindung insertieren. Aufgrund seiner hohen Reaktivität kann es jedoch auch mit anderen funktionellen Gruppen, die in einem Molekül vorliegen, reagieren und somit unerwünschte Nebenreaktionen und Nebenprodukte hervorrufen. Eine Isolierung der Organozinkverbindungen ist bisher nicht möglich.

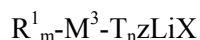
Die Insertion von Magnesium in Kohlenstoff-Halogen-Bindungen ist als Grignard-Reaktion bekannt. Die Löslichkeit von Grignard-Verbindungen kann durch die Zugabe von Lithium-Ionen verbessert werden, wie es beispielsweise die EP 1 582 524 offenbart. In der EP 1 582 524 wird ein Verfahren zum Austausch eines organischen Rests an einem Magnesium-Ion bereitgestellt. Ähnliche Verfahren zur Herstellung von Organoelementverbindungen liegen für andere Metalle oder Halbmetalle nicht vor.

Es ist daher eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein vereinfachtes Verfahren für die Synthese von Organoelementverbindungen ausgehend von Organohalogenverbindungen bereitzustellen. Des Weiteren ist es eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neuartige Organoelementverbindungen als Reinstoff bzw. in Lösung bereitzustellen. Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, Verfahren zur Umsetzung der neuartigen Organoelementverbindungen sowie die Produkte der Umsetzung bereitzustellen.

Erfindungsgemäß werden diese Aufgaben durch die Merkmale der unabhängigen Ansprüche gelöst.

Wie die Erfinder der vorliegenden Erfindung kürzlich festgestellt haben, lässt sich eine Reaktion zwischen einem metallischen Element und Organohalogenverbindungen effizient in einer Lösung, die Lithiumionen enthält, durchführen. Funktionelle Gruppen wie beispielsweise Ester oder Nitrile werden bei diesem Verfahren toleriert. Das Verfahren ist damit auf eine Vielzahl von organischen Verbindungen anwendbar, die auch unterschiedliche funktionelle Gruppen tragen können.

Die vorliegende Erfindung offenbart ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel



durch Umsetzen einer Verbindung R^1-A (III) mit einem Element M^1 in Gegenwart von LiX , wobei R^1 ein substituiertes oder unsubstituiertes C_3-C_{24} Aryl oder C_3-C_{24} Heteroaryl, das ein oder mehrere Heteroatome wie B, O, N, S, Se, P oder Si enthält, ein lineares oder verzweigtes, substituiertes oder unsubstituiertes C_1-C_{20} Alkyl, C_2-C_{20} Alkenyl oder C_2-C_{20} Alkynyl, oder ein substituiertes oder unsubstituiertes C_3-C_{20} Cycloalkyl, oder ein Derivat davon, ist; M^1 ein Element ist, ausgewählt aus Mn, Cu, Zn, Sn, In, La, Ce, Nd, Y, Li, Sm, Na, K und Bi; A ein Halogen, ausgewählt aus F, Cl, Br, I; ein Sulphonat (RSO_3-) oder ein Phosphonat ($-OP(O)(OR)_2$) ist, wobei R wie R^1 definiert ist; d 0 oder 1 ist; z > 0 ist; und X ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus F; Cl; Br; CN; SCN; NCO; Hal^1O_k , wobei k = 3 oder 4 und Hal^1 ausgewählt ist aus Cl, Br und I; NO_3 ; BF_4 ; PF_6 ; H; ein Carboxylat der allgemeinen Formel R^XCO_2 ; ein Disilazid der allgemeinen Formel $(R^XSi)_2N$; ein Thiolat der allgemeinen Formel SR^X ; ein Alkoholat der allgemeinen Formel OR^X ; $R^XP(O)O_2$; oder $SCOR^X$; ein Amin der allgemeinen Formel R^XNH ; ein Dialkyl- oder Diarylamin der allgemeinen Formel R^X_2N , wobei R^X wie unten definiert ist oder R^XN ein cyclisches Alkylamin darstellt; ein Phosphin der allgemeinen Formel PR^X_2 , wobei R^X wie unten definiert ist oder PR^X_2 ein cyclisches Phosphin darstellt; O_jSR^X , wobei j = 2 oder 3 ist; oder NO_r , wobei r = 2 oder 3 ist; und deren Derivate; wobei R^X ein substituiertes oder unsubstituiertes C_4-C_{24} Aryl oder ein C_3-C_{24} Heteroaryl, das ein oder mehrere Heteroatome wie B, O, N, S, Se, P, oder Si enthält; ein lineares oder verzweigtes, substituiertes oder unsubstituiertes C_1-C_{20} Alkyl; C_2-C_{20} Alkenyl oder C_2-C_{20} Alkynyl; oder ein substituiertes oder unsubstituiertes C_3-C_{20} Cycloalkyl; oder deren Derivate; oder N ist; und wobei X und T gleich oder unterschiedlich sein können. Als Sulfonate werden bevorzugt Tosylat (*p*-Toluolsulfonat) oder Mesylat (Methansulfonat) verwendet.

Das vorliegende Verfahren besitzt dabei den Vorteil, dass ein Element, insbesondere ein elementares Metall, in beliebiger Form eingesetzt werden kann. Das Element oder Metall kann beispielsweise in Form von Granalien, Spänen, Barren, Blechen oder als Pulver verwendet werden. Durch die Zugabe eines Lithiumsalzes wird eine Umsetzung erleichtert oder ermöglicht. Eine hochfeine Verteilung, wie sie beispielsweise bei Rieke-Zink vorliegt, ist nicht notwendig. Als organische Ausgangsverbindung R^1-A (III) kann eine beliebige Verbindung mit einer Kohlenstoff-Halogenbindung verwendet werden. In diese Kohlenstoff-Halogenbindung wird durch das Verfahren der vorliegenden Erfindung das Metall insertiert. Andere, im Molekül vorliegende funktionelle Gruppen werden dabei nicht verändert und stören ihrerseits die Reaktion gemäß der Erfindung nicht. Somit können vielfach funktionalisierte Moleküle bei der Umsetzung gemäß der Erfindung eingesetzt werden. Dies eröffnet den Zugang zu einer Vielzahl unterschiedlich funktionalisierten Moleküle mit einer Kohlenstoff-Element-Halogengruppierung.

Die Zahl d ist gemäß dieses Aspekts der vorliegenden Erfindung 0 oder 1. Der Wert von n richtet sich dabei nach der Valenz des Elements M^1 . Die Valenz des Elements M^1 entspricht dabei der Wertigkeit oder der Oxidationszahl. Wird dieser Valenz der Wert v zugeschrieben, so ist $d = v - 1$. So ist beispielsweise für ein einwertiges Metall M^1 wie Li der Wert von $d = 0$. Für ein zweiwertiges Metall wie Zn ist entsprechend der Wert von $d = 1$.

Gemäß einem zweiten Aspekt der vorliegenden Erfindung kann eine Verbindung der allgemeinen Formel $R^1_m-M^3-T_nLiX$

durch Umsetzen einer Verbindung R^1-A (III) mit einer M^3 -haltigen Verbindung in Gegenwart von LiX und in Gegenwart eines elementaren Metalls M^2 erfolgen. Dabei ist M^2 ausgewählt aus Li, Na, K, Cs, Mg, Ca, Mn und Zn. R^1 , Z, A und X sind wie oben definiert, und M^3 ist wie oben M^1 definiert, wobei M^3 zusätzlich Al, Ti, Mg, B, Si und S sein kann. M^3 ist also ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Al, Mn, Cu, Zn, Sn, Ti, In, La, Ce, Nd, Y, Li, Sm, Bi, Mg, B, Si und S. T ist wie oben A oder X definiert, d.h. T kann aus A oder aus X ausgewählt sein, wobei X und T gleich oder unterschiedlich sein können. n ist 0, 1, 2, oder 3. m ist 1, 2 oder 3. Ist $m = 2$ oder $m = 3$, so sind mehrere Reste R^1 mit einem einzelnen Element M^3 verbunden. Diese Reste R^1 können, im Rahmen der obigen Definition von R^1 gleiche oder unterschiedliche Reste sein.

Gemäß diesem Aspekt der vorliegenden Erfindung wird eine Insertions- und Transmetallierungsreaktion in einem einzigen Schritt durchgeführt. Dabei ist das Element M^3 der M^3 -haltigen Verbindung weniger reaktiv als das Metall M^2 . Dadurch können unter milden Bedingungen M^3 -Elemente in die Verbindung (III) eingeführt werden, die für eine direkte Umsetzung andernfalls nicht zugänglich sind. Die Insertionsreaktion kann mit einem leicht zu aktivierenden und reaktiven Metall M^2 erfolgen. Anschließend wird durch eine Transmetallierungsreaktion bei milden Bedingungen das Element M^3 in Form einer M^3 -haltigen Verbindung in die organische Verbindung eingeführt. Dabei ist es wichtig, dass das Element M^3 weniger reaktiv ist als das Element M^2 .

Die M^3 -haltige Verbindung kann ein Salz, insbesondere ein Metallsalz, eine Organoelementverbindung, insbesondere eine Organometallverbindung, oder auch eine Organoelementsalzverbindung, insbesondere eine Organometallsalzverbindung, sein. Wie bereits oben für M^1 und d erwähnt, hängt n ebenso wie m von der Wertigkeit des Elements M^3 ab. Die Begriffe Wertigkeit, Valenz und Oxidationszahl werden in diesem Zusammenhang gleichwertig verwendet. Für die Valenz v von M^3 gilt mit den Zahlen n und m die Beziehung $v = m + n$.

Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird eine Verbindung der allgemeinen Formel $R^1_m-M^3-T_nzLiX$ (II) bereitgestellt, wobei R^1 , M^3 , m, n, z, X und T wie oben definiert sind, wobei M^3 Mg nicht mit umfasst.

Gemäß noch einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird eine Lösung einer Verbindung der allgemeinen Formel $R^1_m-M^3-T_nzLiX$ (II) in einem Lösungsmittel bereitgestellt, wobei R^1 , M^3 , m, n, z, X und T wie oben definiert sind, wobei M^3 Mg nicht mit umfasst.

Gemäß einem anderen Aspekt der vorliegenden Erfindung wird eine Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel $R^1_m-M^3-T_nzLiX$ (II) mit einem Elektrophil bereitgestellt, wobei R^1 , M^3 , m, n, z, X und T wie oben definiert sind, wobei M^3 Mg nicht mit umfasst. Prinzipiell können dabei viele verschiedene Arten von Elektrophilen verwendet werden. Z.B. können die in den folgenden Werken erwähnten Elektrophile eingesetzt werden, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein:

- a) Handbook of Grignard reagents; edited by Gary S. Silverman and Philip E. Rakita (Chemical industries; v.64).
- b) Grignard reagents New Developments; edited by Herman G. Richey, Jr., 2000, John Wiley & Sons Ltd.
- c) Methoden der Organischen Chemie, Houben-Weyl, Band XIII/2a, Metallorganische Verbindungen Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Zn, Cd. 1973.
- d) The chemistry of the metal-carbon bond, vol 4. edited by Frank R. Hartley. 1987, John Wiley & Sons.

Ein letzter Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Produkt einer Umsetzung eines Elektrophils mit einer Verbindung der allgemeinen Formel $R^1_m-M^3-T_nzLiX$ (II), wobei R^1 , M^3 , m, n, z, X und T wie oben definiert sind, wobei M^3 Mg nicht mit umfasst. Die möglichen Elektrophile können dabei wiederum aus den oben unter a) bis d) erwähnten Werken ausgewählt werden, sind jedoch nicht darauf beschränkt. Die Verbindungen (II) reagieren dabei als Nukleophil. Sie können daher bei Reaktionen Verwendung finden, in denen Nukleophile eingesetzt werden können.

Das Lösungsmittel für die Verfahren der vorliegenden Erfindung sowie für die Lösung und die Umsetzung gemäß der vorliegenden Erfindung kann aus der Gruppe ausgewählt werden, bestehend aus cyclischen, linearen oder verzweigten Mono- oder Polyethern, Thioethern, Aminen, Phosphinen, und deren Derivaten, die ein oder mehrere zusätzliche Heteroatome, ausgewählt aus O, N, S und P enthalten, bevorzugt THF, 2-Methyl-THF, Dibutylether, Diethylether, *tert*-Butylmethylether, Dimethoxyethan, Dioxanen, bevorzugt 1,4-Dioxan, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Dimethylsulfid, Dibutylsulfid;

cyclischen und linearen Amiden, bevorzugt *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), *N*-Ethyl-2-pyrrolidon (NEP), *N*-Butyl-2-pyrrolidon (NBP), DMF, DMAC; cyclischen, linearen oder verzweigten Alkanen und/oder Alkenen, wobei ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Halogen ersetzt sind, bevorzugt Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, CCl₄; Harnstoffderivaten, bevorzugt DMPU, *N,N,N'*-Tetramethylharnstoff; aromatischen, heteroaromatischen oder aliphatischen Kohlenwasserstoffen, bevorzugt Benzen, Toluol, Xylen, Pyridin, Pentan, Cyclohexan, Hexan, Heptan; HMPA, CS₂; oder Kombinationen davon; durchgeführt wird.

Das Vorliegen von Lithiumionen in der Lösung zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder in der Lösung selbst, ermöglicht die Umsetzung bzw. die Lösung der Verbindung. Dabei kann ein Lithiumsalz stöchiometrisch zur Organohalogenverbindung (III) eingesetzt werden, wobei $z = 1$ ist. Es ist jedoch auch möglich, nur Spuren von Lithiumsalz zu verwenden. Dann ist $z > 0$. Andererseits ist es auch möglich, das Lithiumsalz im Überschuss im Vergleich zur Organohalogenverbindung einzubringen, wobei z dann größer als 1 ist. Bei allen Aspekten der vorliegenden Erfindung ist z bevorzugt im Bereich von 0,01 bis 5, bevorzugter von 0,5 bis 2, noch bevorzugter von 0,9 bis 1,2 und am bevorzugtesten ungefähr 1. Die gemäß dem zweiten Aspekt der vorliegenden Erfindung verwendeten M³-haltigen Verbindungen sind Verbindungen, die ein Metall, Halbmetall oder Nichtmetall M³ beispielsweise in einem Salz, einer kovalenten Verbindung oder einem Komplex enthalten können. Dabei werden bevorzugt Metall-Halogen-Verbindungen, Metall-Alkyl-, Metall-Aryl-, Metall-Alkoxy- oder Metall-Aryloxy-Verbindungen eingesetzt. Besonders bevorzugt verwendete M³-haltige Verbindungen sind MgBr₂, MgCl₂, B(OMe)₃, B(*i*PrO)₃, BF₃, Et₂AlCl, Si(OMe)₄, SiCl₄, MnCl₂, SnCl₂, ZnCl₂, ZnBr₂, TiCl(O*i*Pr)₃, Ti(O*i*Pr)₄, InCl₃, LaCl₃, CeCl₃, SmCl₃ und NdCl₃. Dabei steht Me für Methyl und *i*Pr für *iso*-Propyl.

Die Konzentration an Lithiumchlorid in der Lösung beträgt bei der vorliegenden Erfindung von 0.01 bis 5 mol/l, bevorzugt von 0.1 bis 4 mol/l. Insbesondere bevorzugt ist eine Konzentration von 0.2 bis 1.5 mol/l. Die Konzentration der M³-haltigen Verbindung beträgt bevorzugt 1 bis 4 mol/l, bevorzugter 1.2 bis 3 mol/l und insbesondere bevorzugt etwa 1.4 mol/l.

Die in der Reaktion eingesetzten elementaren Metalle können durch bekannte Verbindungen aktiviert werden. Dabei können alle Verbindungen eingesetzt werden, von denen bekannt ist, dass sie elementare Metalle für eine Umsetzung aktivieren. Die Elemente M¹ oder M² können beispielsweise durch Verbindungen aktiviert werden, die aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus Kupfersalzen, wie beispielsweise CuCl₂, CuBr₂ oder CuSO₄, Nickelsalzen, wie beispielsweise NiCl₂ oder NiSO₄, Eisenverbindungen, wie beispielsweise FeCl₂ oder FeCl₃, Cobaltverbindungen, wie beispielsweise CoCl₂ oder CoSO₄, I₂, C₂H₄Br₂, Cl(CH₂)₂Br, *t*-BuOLi, BCl₃, BF₃, LiBH₄, LiAlH₄, NaAlH₄, Et₃Al, DIBAL-H (Diisobutylaluminiumhydrid), Na[H₂Al(OCH₂CHOCH₃)], Me₃SiCl, Et₂Zn, ICl und SnCl₂. Beispielsweise kann Magnesiumspäne mit 2 bis 3 mol% Me₃SiCl aktiviert werden. Die Reaktionsführung kann bei Raumtemperatur erfolgen.

Wenn im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung von einem Metall die Rede ist, so sind damit ebenfalls diejenigen Halbmetalle oder Nichtmetalle mit umfasst, die der Reaktion zugänglich sind, beispielsweise Bor, Silizium oder Schwefel. Für M^1 sind die Metalle Zn, Mn, La, Ce, Nd und Sm bevorzugt, wobei Zink besonders bevorzugt ist. Bei der Auswahl für M^2 sind Li, Mg und Na bevorzugte Metalle. Als bevorzugte Elemente für die Auswahl von M^3 gelten Zn, B, Si und Sn.

Die Begriffe Alkyl, Alkenyl und Alkynyl betreffen lineare, cyclische und verzweigte, substituierte und unsubstituierte C_1 bzw. C_2 bis C_{20} Verbindungen. Bevorzugte Bereiche für diese Verbindungen sind C_1 bis C_{10} , bevorzugt C_1 bis C_5 , (niederes Alkyl) für Alkyl bzw. C_2 bis C_{10} , bevorzugt C_2 bis C_5 , für Alkenyl oder Alkynyl. Als Cycloalkyl werden lineare oder verzweigte, substituierte oder unsubstituierte C_3 bis C_{20} Cycloalkane verstanden. Ein bevorzugter Bereich ist C_3 bis C_{15} , und besonders bevorzugt C_3 bis C_8 .

Unter Aryl werden substituierte oder unsubstituierte C_3 bis C_{24} Arylverbindungen verstanden. Heteroaryle sind substituierte oder unsubstituierte C_3 bis C_{24} Heteroarylverbindungen, die ein oder mehrere Heteroatome wie B, O, N, S, Se, P oder Si enthalten. Bevorzugte Bereiche für beide sind C_4 bis C_{15} und noch bevorzugter C_4 bis C_{10} .

Das allen Aspekten der vorliegenden Erfindung zugrunde liegende Prinzip ist die Herstellung oder Verwendung von Organoelementverbindungen in Gegenwart von Lithiumionen. Diese Lithiumionen ermöglichen oder erleichtern die Umsetzung der elementaren Metalle M^1 und M^2 . Zudem wird durch das Vorliegen von Lithiumsalzen in der Reaktionslösung oder der Verbindung gemäß Formel (I) die Löslichkeit erhöht und die weitere Umsetzung ermöglicht oder erleichtert.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) fallen alle unter die allgemeine Formel (II). Das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (II) soll dabei Mg, B, Si und S für das Element M^3 mit umfassen, wobei Mg bei der Auswahl der Elemente für M^3 bei der Verbindung gemäß Formel (II) oder bei der Lösung der Verbindung gemäß Formel (II) ausgeschlossen sein soll.

Zur erfindungsgemäßen Herstellung von Organoelementverbindungen gemäß der allgemeinen Formel $R^1-M^1-A_zLiX$ (I) wird eine Organoverbindung R^1-A in einem Lösungsmittel mit einem Element, insbesondere einem Metall, in Gegenwart eines Lithiumsalzes umgesetzt. Das Metall kann dabei stöchiometrisch im Verhältnis zur Organoverbindung oder bevorzugt im Überschuss eingesetzt werden. Die Umsetzung kann in einem Temperaturbereich von -90 °C bis 100 °C , bevorzugt zwischen 0 °C und 80 °C und insbesondere bevorzugt zwischen 15 °C und 60 °C erfolgen. Bevorzugt findet eine Umsetzung in einer Inertgasatmosphäre statt. Als Inertgas kann dabei beispielsweise Stickstoff oder Argon verwendet werden.

Bei der Umsetzung mit elementarem Metall kann die Organoelementverbindung gemäß Formel (I) oder (II) *in situ* weiter mit einem Elektrophil umgesetzt werden. Es ist jedoch auch möglich, die Organoelementverbindung (I) oder (II) zu isolieren und somit von überschüssigem, elementarem Metall abzutrennen. Wird überschüssiges Metall vor einer weiteren Umsetzung mit einem Elektrophil nicht

abgetrennt, so kann das Metall mit einer weiteren, in der organischen Verbindung vorliegenden Kohlenstoff-Halogen-Bindung reagieren. Durch eine entsprechende Verfahrensführung ist es somit möglich, selektiv lediglich eine Kohlenstoff-Halogen-Gruppierung oder mehrere Kohlenstoff-Halogen-Gruppierungen, die in einer organischen Verbindung vorliegen, umzusetzen.

Bei den Verbindungen der Formel (II) ist es möglich, dass $n = 2$ ist. Wenn dies der Fall ist, kann T_2 ein zweiwertiges Anion sein, das aus der Gruppe, bestehend aus Diaminen, Dialkoxiden oder Dithiolen ausgewählt ist. Dabei kann bevorzugt das Diamin die allgemeine Formel $R'NH-R-NHR'$, das Dialkoxid die allgemeine Formel $HO-R-OH$ und der Dithiol die allgemeine Formel $HS-R-SH$ besitzen, wobei R' und R unabhängig voneinander aus der selben Gruppe ausgewählt sind wie R^X , wobei R ein zweiwertiger Rest ist. Die Einschränkung für R soll in soweit gelten, als dass dadurch keine chemisch unsinnigen Verbindungen entstehen. Entsprechend ist der bei der Auswahl für R^X als Alkylrest bezeichnete Rest bei der Auswahl für R ein Alkandiyl, das Alkenyl ein Alkendiyl und das Alkynyl ein Alkindiyl. Ein bevorzugtes Diamin ist $CH_3NHCH_2CH_2NHCH_3$, und bevorzugte Dialkoxide sind die Dialkoxide der Diole $HOCH_2CH_2OH$, Binol und 1,2-Diaminocyclohexan.

Sind mehrere Anionen T in der Verbindung (II) enthalten, können diese gleich, oder auch unterschiedlich sein. Es kann beispielsweise ein Anion aus der Verwendung einer Verbindung (III) stammen, und ein weiteres Anion aus der M^3 -haltigen Verbindung. Daher können die Anionen T unabhängig voneinander ausgewählt werden.

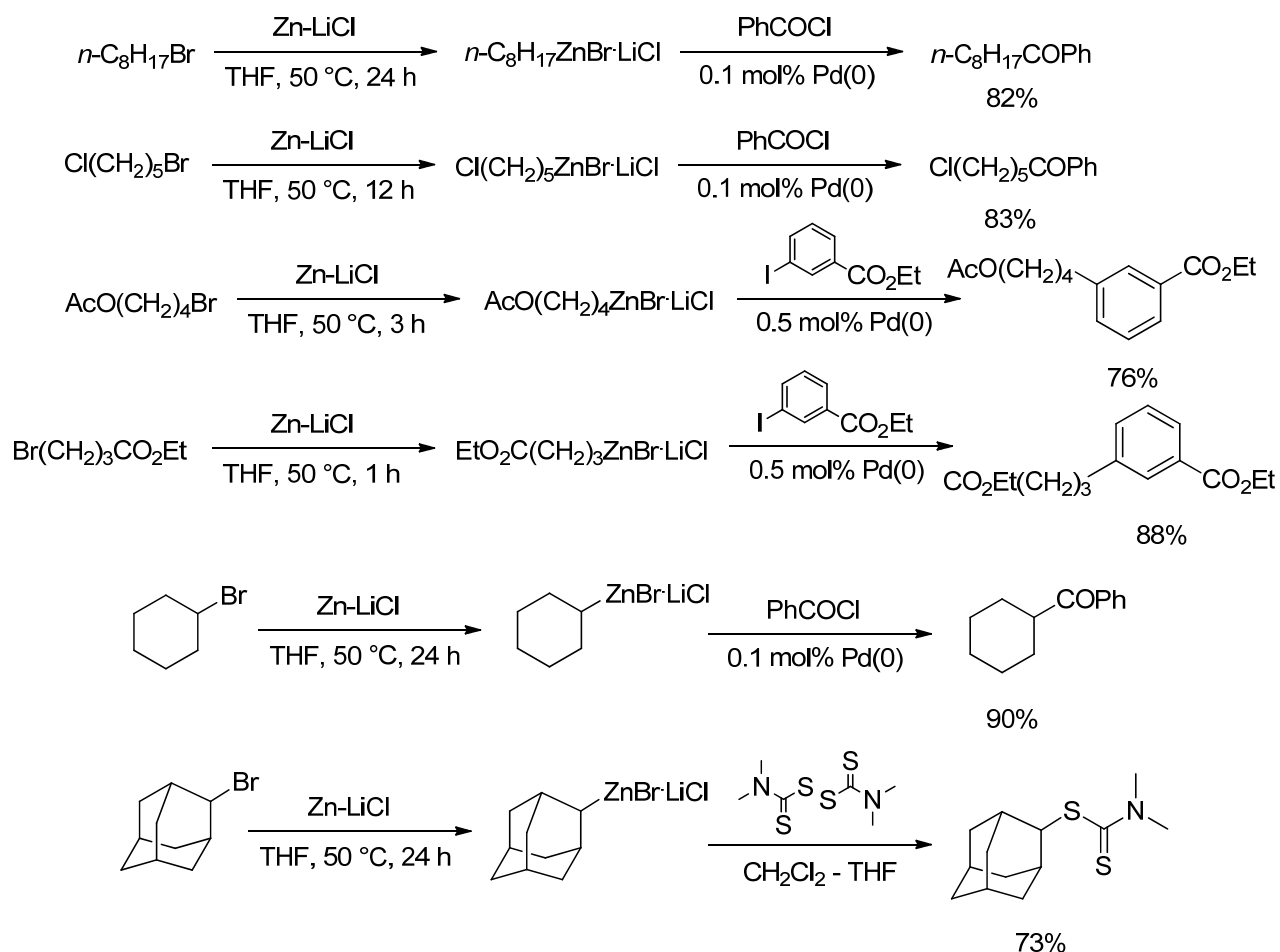
Die Umsetzung von Organohalogenverbindungen mit einem Metall M^2 in Gegenwart eines Lithiumsalzes und einer M^3 -haltigen Verbindung *in situ* ermöglicht einen einfachen Zugang zu Verbindungen (II) mit Metallen M^3 , die anderweitig lediglich unter härteten Bedingungen herstellbar sind. Somit wird ein einfacher Zugang zu Verbindungen (II) ermöglicht, die sonst lediglich unter erschwerten Bedingungen erhältlich wären.

Durch die Verfahren der vorliegenden Erfindung werden somit Zugänge zu Organoelementverbindungen (II) geschaffen, die bisher nicht zugänglich waren.

Im folgenden soll die Durchführung der Erfindung anhand einiger allgemeiner Beispiele erläutert werden, ohne jedoch auf diese Beispiele beschränkt zu sein.

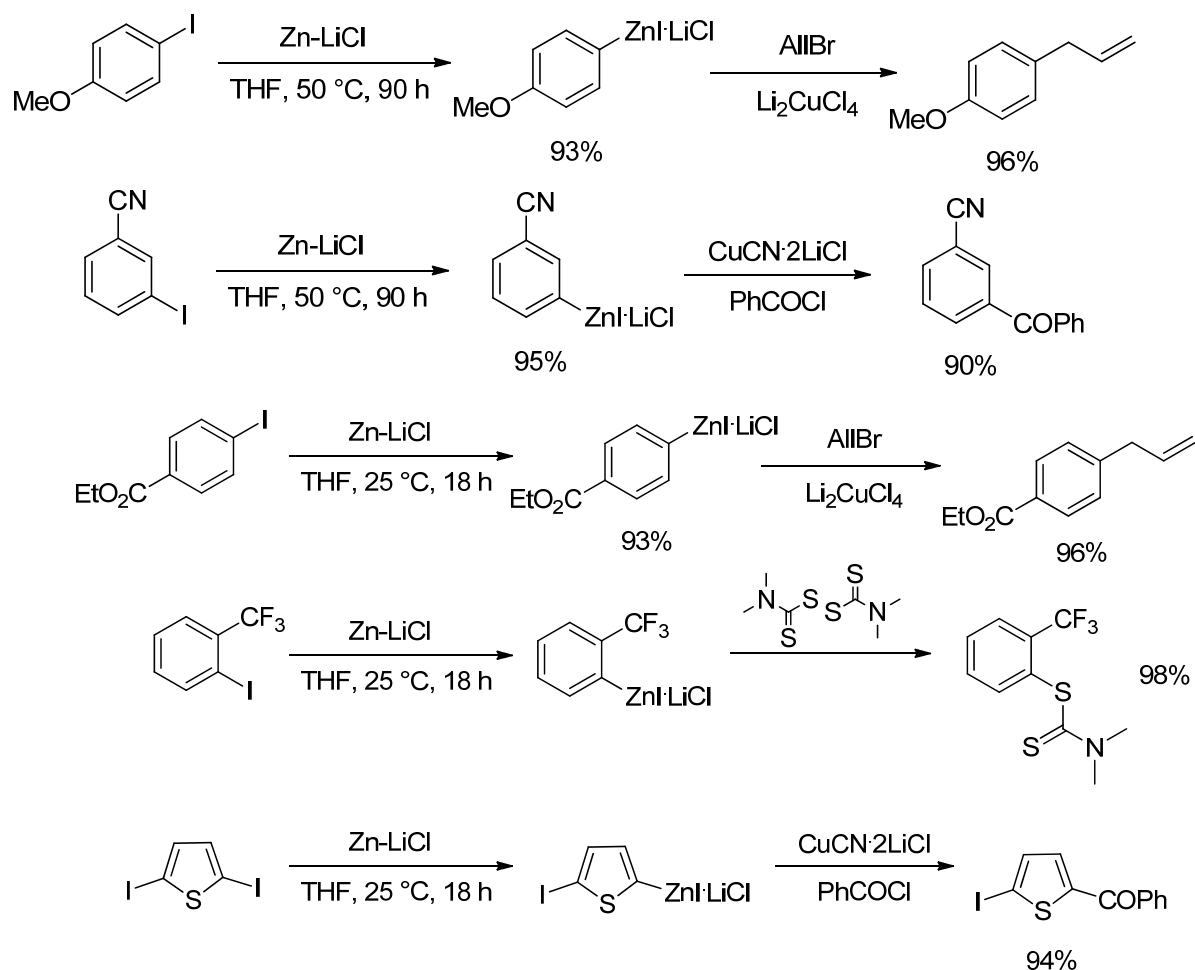
Es ist beispielsweise möglich, metallisches Zink mit Alkylbromiden in THF im Beisein von LiCl bei 50 °C zu den entsprechenden Alkylzinkbromiden in hoher Ausbeute umzusetzen. Eine allgemeine Arbeitsvorschrift beinhaltet das Erwärmen eines Alkylbromides in einer 0.7 M (gesättigt bei Raumtemperatur) Lösung von Lithiumchlorid in THF mit drei Äquivalenten Zinkpulver. Das Zinkpulver ist dabei mit 2 mol% CH_2Br_2 und 2-5 mol% Me_3SiCl aktiviert. Die Umsetzung erfolgt bei 50 °C über 2-48 Stunden. Die dabei entstehenden Alkylzinkbromide können mit verschiedenen Elektrophilen abgefangen werden. Dabei können zusätzlich Katalysatoren, wie beispielsweise Palladium, eingesetzt werden, um die

Reaktion zu beschleunigen. Die Strukturen und die Ausbeute einiger Produkte, die auf diesem Weg synthetisiert werden können, sind in Schema 1 unten zusammengefasst.



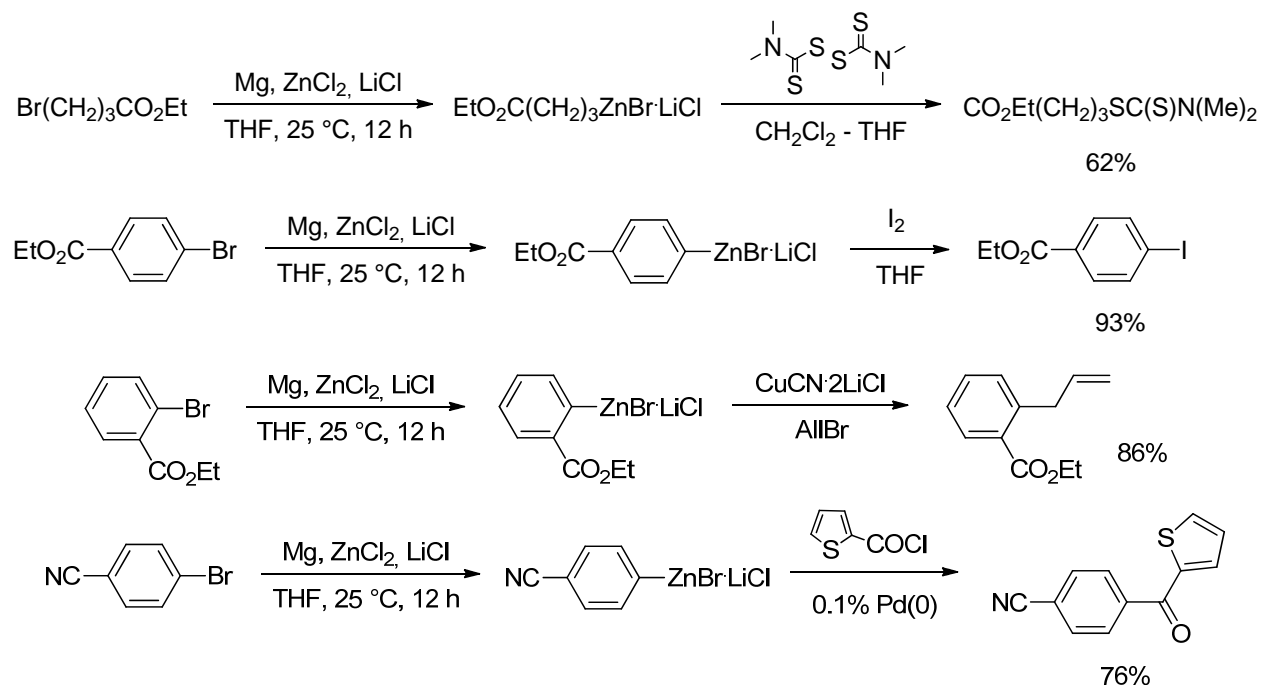
Schema 1: Umsetzung von Alkylbromiden mit Zink

Ebenso ist es möglich, Aryliodide als Ausgangsverbindung zu verwenden. Dabei wird Zink in Anwesenheit von LiCl in die Aryl-Iodbindung insertiert. Eine Auswahl von Verbindungen, die entsprechend der vorliegenden Erfindung synthetisiert werden können, ist in Schema 2 dargestellt. Anschließend werden die zinkorganischen Verbindungen mit einem Elektrophil umgesetzt. Diese Umsetzung erfolgt quantitativ oder zumeist annähernd quantitativ.



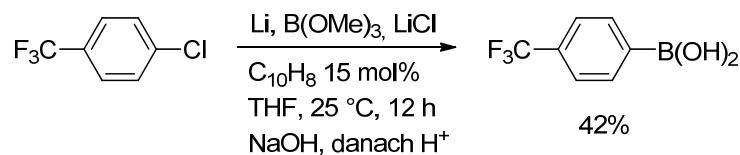
Schema 2: Umsetzung von Aryliodiden mit Zink

Des Weiteren ist es möglich, die Verbindungen der vorliegenden Erfindung ausgehend von metalihaltigen Verbindungen, wie metallhaltigen Salzen oder Organometallverbindungen, herzustellen. So können beispielsweise Aryl- oder Alkylbromide in Gegenwart von Lithiumchlorid mit metallischem Magnesium und ZnCl_2 in THF direkt zu Aryl- oder Alkylzinkverbindungen umgesetzt werden. Die Konzentration an Lithiumchlorid in der Lösung beträgt dabei von 1 bis 5 mol/l, bevorzugt von 2 bis 4 mol/l. Insbesondere bevorzugt ist eine Konzentration von 2.2 mol/l. Die Konzentration der M3-haltigen Verbindung beträgt bevorzugt 1 bis 4 mol/l, bevorzugter 1.2 bis 3 mol/l und insbesondere bevorzugt etwa 1,4 mol/l. Die verwendeten Metalle können aktiviert werden. Beispielsweise können Magnesiumspäne mit 2 bis 3 mol% Me_3SiCl aktiviert werden. Die Reaktionsführung kann bei Raumtemperatur erfolgen. Eine Übersicht über mögliche Reaktionen liefert Schema 3. Auch hier werden wiederum die intermediären zinkorganischen Verbindungen mit einem Elektrophil umgesetzt. Dabei kann das Elektrophil auch wieder ein Halogen sein, wodurch eine Umhalogenierung, wie sie in Beispiel 2 in Schema 3 dargestellt ist, erreicht werden.



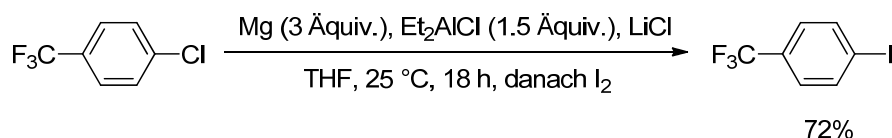
Schema 3: Umsetzung von Aryl- und Alkylbromiden mit Magnesium und ZnCl₂ in Gegenwart von LiCl

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist es möglich, Organoelementverbindungen in Gegenwart von LiCl ausgehend von Organohalogenverbindungen herzustellen und diese *in situ* durch ein Elektrophil abzufangen. Beispielsweise reagiert 4-Chlorbenzotrifluorid mit Lithium in THF in Gegenwart von Naphthalin (15 mol%), LiCl und Borsäuretrimethylester zu 4-Trifluormethylphenylborsäure (siehe Schema 4). Die Aufarbeitung des Produktes erfolgt zunächst in basischem Medium, anschließend in saurem Medium, wobei die Ausbeute 42% beträgt.



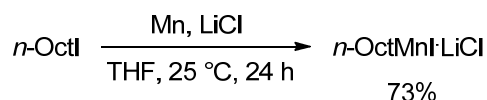
Schema 4: Umsetzung von 4-Chlorbenzotrifluorid mit Lithium und Borsäuretrimethylester

Eine Reaktion von 4-Chlorbenzotrifluorid mit Magnesium in THF in Gegenwart von LiCl und Et₂AlCl liefert die entsprechende Arylaluminiumverbindung in 72% Ausbeute, die anschließend mit Iod oder mit einem anderen Elektrophil *in situ* abgefangen werden kann, wie es in Schema 5 dargestellt ist.



Schema 5: Umsetzung von 4-Chlorbenzotrifluorid mit Magnesium, Et₂AlCl und Iod

Auch Mangan kann in eine Halogen-Kohlenstoffbindung inseriert werden. Beispielsweise reagiert elementares Mangan mit *n*-Octyliodid unter milden Reaktionsbedingungen bei Raumtemperatur in Gegenwart von Lithiumchlorid zu dem entsprechenden Insertionsprodukt, wie es in Schema 6 dargestellt ist.

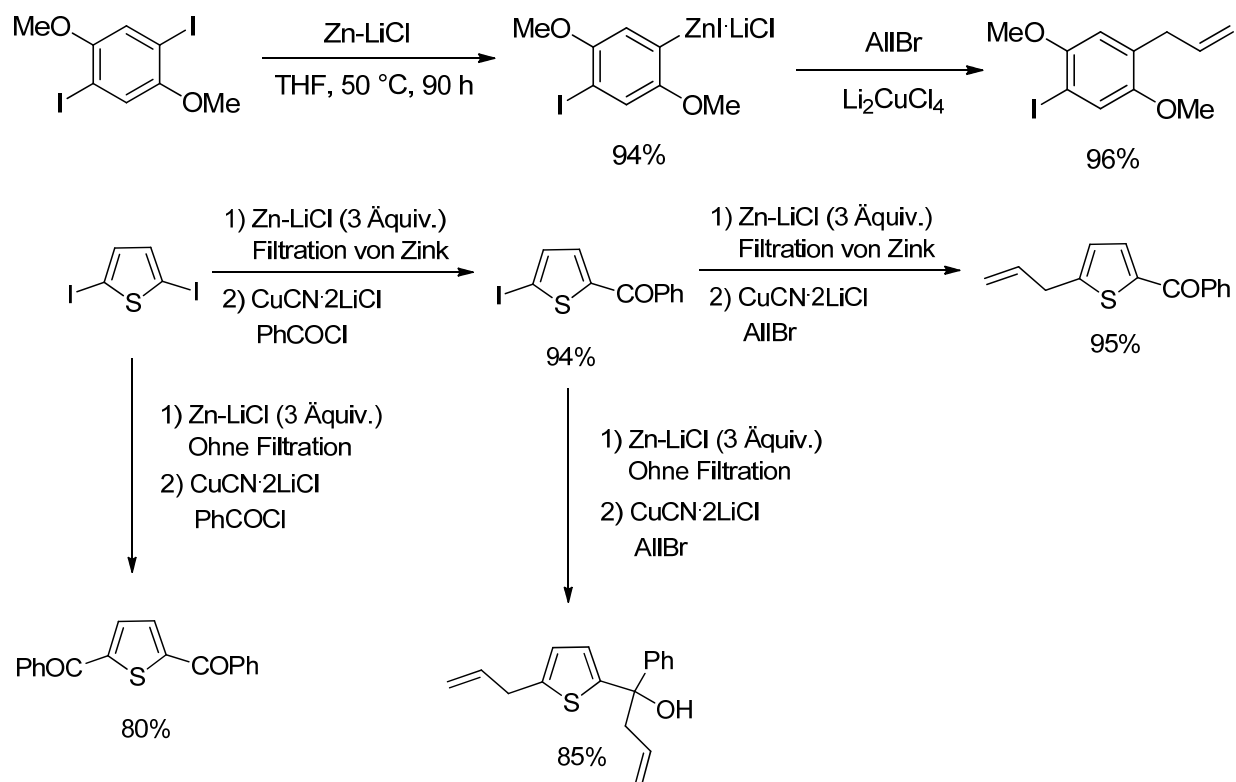


Schema 6: Umsetzung von *n*-Octyliodid mit Mangan

Das oben dargestellte Verfahren kann analog auch auf die Metalle Cu, Bi, Al und In angewandt werden. Die Umsetzung von mehrfach halogenierten organischen Verbindungen kann selektiv an einer oder an allen Kohlenstoffhalogenbindungen durchgeführt werden. Eine selektive Insertion von Zink in eine einzige Kohlenstoff-Iodbindung kann beispielsweise, wie unten in Schema 7 gezeigt, mittels Zink durchgeführt werden. Die anschließende Transmetallierung mit einer Kupferspezies und die Umsetzung mit Allylbromid (AllBr) ergibt das einfach allylierte Produkt in hoher Ausbeute.

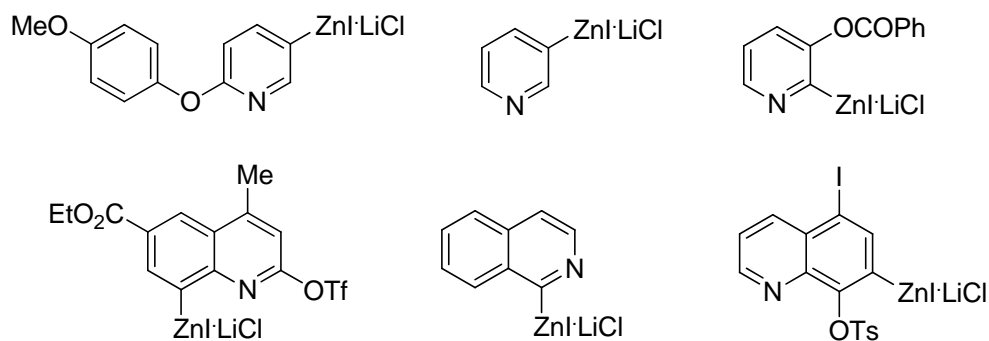
2,5-Diiodthiophen kann mit einem Überschuß an Zink und anschließendem Abdekantieren, um die Lösung von dem restlichen Zink zu trennen, zu dem einfach substituierten Produkt umgesetzt werden. Die zweite Iodsubstitution des Thiophens kann anschließend in einer weiteren Reaktion mit Zink zu einem an 2- und 5-Position unterschiedlich substituierten Thiophen führen. Wird hier jedoch das Zink nach der ersten Umsetzung nicht abdekantiert oder abfiltriert, d.h. aus dem Reaktionsgemisch entfernt, so wird auch die Carbonylgruppe durch das Allylbromid angegriffen. Somit entsteht das zweifach allylierte Produkt.

Wird ausgehend vom 2,5-Diiodthiophen bei der anschließenden Umsetzung die Lösung von dem Zink nicht abdekantiert oder abfiltriert, d.h. das Zink liegt während der gesamten Reaktionsführung im Reaktionsgemisch vor, so erfolgt direkt eine zweifache Substitution des Thiophens.



Schema 7: Umsetzung mehrfach iodierter Edukte mit Zink.

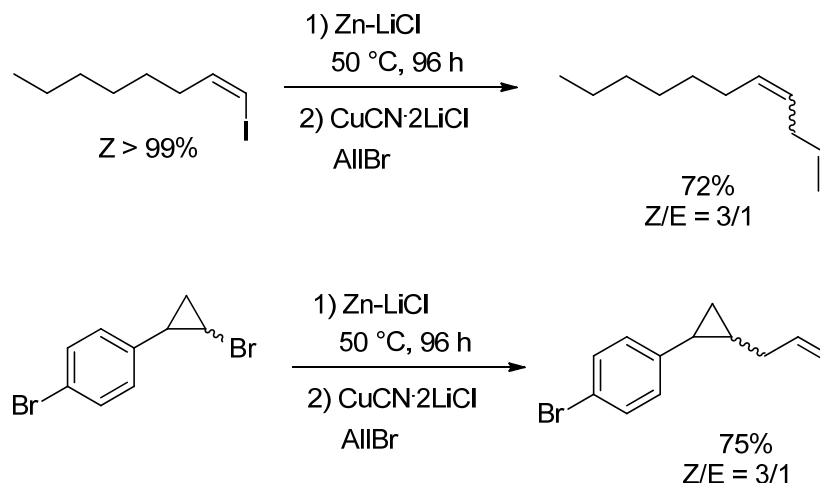
Es ist auch möglich, Zink in Kohlenstoff-Halogen-Bindungen von Azaheterocyclen, wie z.B. Pyridin, Chinolin und Isochinolin, zu insertieren. Die entsprechenden Reaktionen können bei Raumtemperatur durchgeführt werden und führen nach beispielsweise 24 Stunden zu den gewünschten Organozinkverbindungen in Ausbeuten von über 95%. Beispielhafte Verbindungen, die auf diesem Weg erhalten werden können, sind in Schema 8 dargestellt.



Schema 8: Azaheterocyclen als Organozinkverbindungen

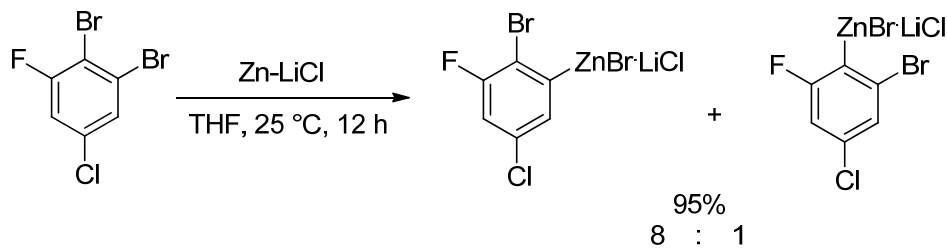
Das neue Verfahren gemäß der Erfindung kann auch für die Synthese von Alkenyl-Zink-Verbindungen verwendet werden. Im Falle von *Z*-Iodocten wurde das entsprechende Octenylzinkiodid in einer Ausbeute von über 80% erhalten. Die anschließende Umsetzung mit Allylbromid (AllBr) erfolgt nach einer Transmetallierung mit Kupfer in einer Ausbeute von 72%, wie die obere Reaktionsgleichung in Schema 9 zeigt. Das Verhältnis von *Z*- zu *E*-Isomer liegt dabei bei 3 zu 1.

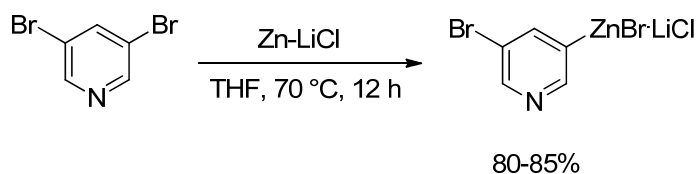
Eine Insertion in Kohlenstoff-Halogen-Bindungen von Cyclopropyl-derivate kann ebenfalls gemäß der vorliegenden Erfindung durchgeführt werden. Obwohl in beiden unten in Schema 9 genannten Fällen eine teilweise Inversion der Konfiguration beobachtet wurde, sind diese Beispiele von großem Interesse, da eine solche Insertion bei derartigen Systemen erstmalig durchgeführt wurde. Analog dem oben genannten Beispiel für Iodocten erfolgt die Umsetzung der Organozinkverbindung mit Allylbromid nach einer Transmetallierung mit Kupfer in einer Ausbeute von 75% (siehe Schema 9).



Schema 9: Alkenyl-Zink- und Cyclopropyl-Zink-Verbindungen

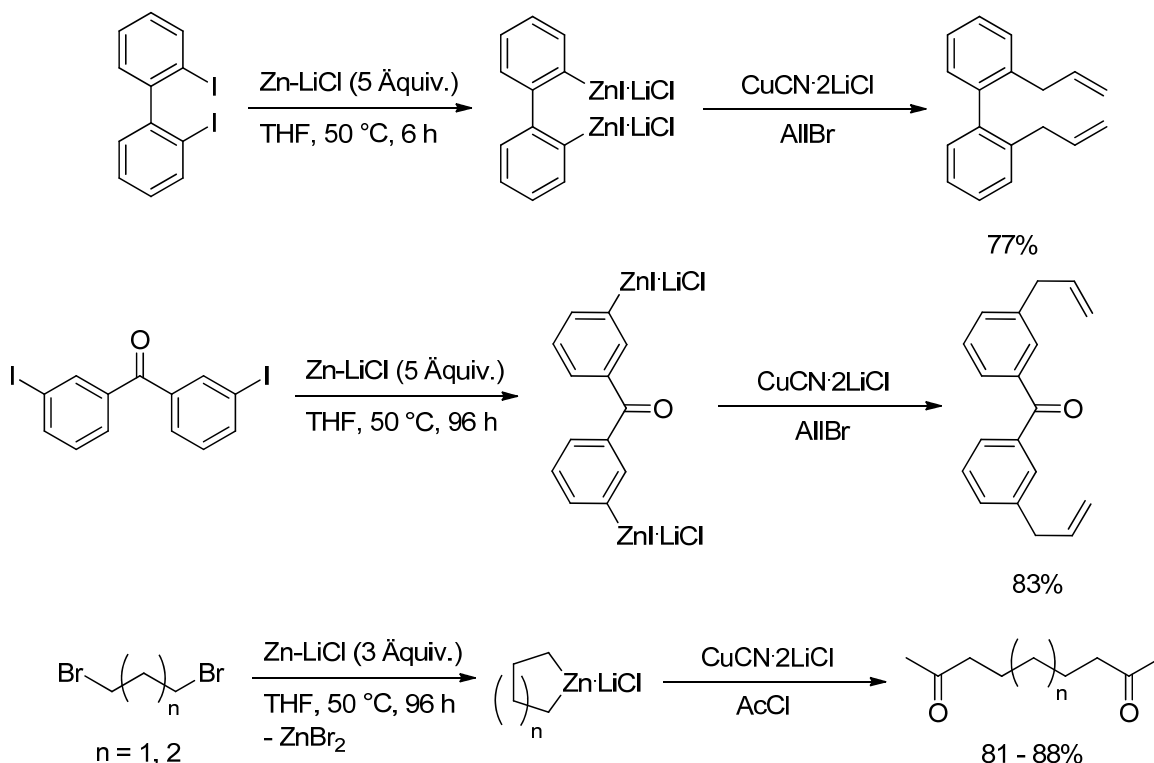
Bei aktivierten Systemen ist es auch möglich, Bromide als Ausgangsmaterialien anstelle der teureren Iodide zu verwenden. Bei asymmetrischen Substraten kann eine regioselektive Insertion erfolgen, wie das folgende Beispiel in Schema 10 zeigt.





Schema 10: Regioselektive Insertion an mehrfach halogenierten Systemen

Eine Vielzahl von Diorganozink-Verbindungen kann durch die Insertion von Zn in Gegenwart von Li-Ionen hergestellt werden. Dabei wird in mehrere Iod-Kohlenstoff-Bindungen ein Zink insertiert, wie die Beispiele in Schema 11 zeigen. Andererseits ist es auch möglich, bei mehrwertigen Metallen wie beispielsweise Zink Di- oder Tri-Organo-Element-Verbindungen herzustellen. Wie im 3. Beispiel in Schema 11 dargestellt kann eine Dibromverbindung mit einem einzigen Metall, beispielsweise Zink, reagieren. Aus linearem 1,5-Dibrompentan entsteht so beispielsweise das cyclische Zinkpentan-1,5-diyl, das weiter mit einem Elektrophil wie beispielsweise Acetylchlorid umgesetzt werden kann. Dabei sind zwei Arme des linearen Pentans an ein einziges Zinkatom koordiniert. Aus diesem Beispiel wird also ersichtlich, dass auch mehrere Mono-Halogenverbindungen mit einem einzigen Metall zu Di- oder Tri-Organo-Element-Verbindungen reagieren können.



Schema 11: Dizink-Organoverbindungen und Diorgano-Zink-Verbindung

Typische Synthesevorschriften

Darstellung von 4-Ethoxy-4-oxobutylzinkbromid:

In einem 25 ml Schlenkkolben wird LiCl (636 mg, 15 mmol) vorgelegt und mit einem Heissluftgebläse bei 140 °C im Hochvakuum für 10 min vorgetrocknet. Zink-Pulver (981 mg, 15 mmol), sowie trockenes THF (12 ml) und 1,2-Dibromethan (20 µl, 0.225 mmol) werden im Kolben vorgelegt und unter Argon auf 60 °C für 1 min vorsichtig erwärmt. Nach Abkühlen auf 35 °C wird Me₃SiCl (20 µl, 0.102 mmol) zugegeben und für 15 min stark gerührt. Die Reaktion wird auf 50 °C in einem Ölbad temperiert und 4-Brombutansäureethylester (975 mg, 5 mmol) wird langsam durch ein Septum zugegeben. Die Reaktionskontrolle erfolgt per GC. Nach 1 h wird kein Edukt mehr detektiert.

Darstellung von [4-(Ethoxycarbonyl)phenyl]zinkbromid:

In einem 25 ml Schlenkkolben wird LiCl (636 mg, 15 mmol) vorgelegt und mit einem Heissluftgebläse bei 140 °C im Hochvakuum für 10 min vorgetrocknet. Zink-Pulver (981 mg, 15 mmol) sowie trockenes THF (12 ml) und 1,2-Dibromethan (20 µl, 0.225 mmol) werden im Kolben vorgelegt und unter Argon auf 60 °C für 1 min vorsichtig erwärmt. Nach Abkühlen auf 35 °C wird Me₃SiCl (20 µl, 0.102 mmol) zugegeben und für 15 min stark gerührt. Die Reaktion wird auf 50 °C in einem Ölbad temperiert und 4-Brombenzoesäureethylester (1145 mg, 5 mmol) wird langsam durch ein Septum zugegeben. Die Reaktionskontrolle erfolgt per GC. Nach 18 h wird kein Edukt mehr detektiert.

Obwohl die Erfindung vorstehend an hand konkreter Ausführungsbeispiele beschrieben wurde, soll sie nicht darauf beschränkt sein. Für den Fachmann ist es offensichtlich, dass die vorstehenden Beispiele in vielerlei Hinsicht modifiziert werden können, ohne vom Schutzbereich der Ansprüche abzuweichen. So ist es beispielsweise möglich, die Reaktionstemperaturen oder -zeiten ebenso wie die Lösungsmittel oder Reagenzien vielfach zu verändern. Der Schutzbereich soll daher lediglich durch die Ansprüche definiert werden.

6.2 Lebenslauf

Vladimir Malakhov

Geburtsdatum und Ort: 28.12.1965, Moskau (Russland)

Familienstand: Verheiratet

Anschrift: Appenzeller Str. 71
81475 München

Tel. dienstlich: +49-89/218077675

Tel. priv.: +49-89/89623757

Mobil: +49-173/5903293

In Deutschland seit 16.08.1995

Staatsangehörigkeit: deutsch, russisch

Schulausbildung:

1972 – 1982 Mittelschule Nr. 11 in Moskau.
Abschluss: "Mittlere Reife".

Berufsausbildung:

1982 – 1985 Ausbildung an der *Medizinischen Fachschule* in Moskau. **Abschluss:** Feldscher-Laborant (Diplom mit Auszeichnung).

1985 – 1990 Studium an der *Pharmazeutischen Fakultät der Moskauer Medizinischen Hochschule*.
Fachrichtung: Pharmazie.
Abschluss: Provisor (Diplom mit Auszeichnung).

Berufstätigkeit

1991 – 1994 Forschungs- und Lehrtätigkeit (**Aspirantur**) an der *Pharmazeutischen Fakultät der Moskauer Medizinischen Akademie*. **Fachrichtung:** Pharmazeutische Chemie und pharmazeutische Biologie.

Jan. 1996 – Jul. 1996	Sprachkurs “Deutsch für Akademiker-Aussiedler/ Deutsch als Fremdsprache” am <i>Institut für Berufs- und Sozialpädagogik in Gießen</i> . Abschlussnote: „sehr gut“.
Nov. 1996 – Jan. 1997	Intensivkurs bei der <i>Gesellschaft für Sprachunterricht mbH Marburg</i> “Deutsch als Fremdsprache” (Stipendiat der Otto Benecke-Siftung e.V). Abschlussnote: „sehr gut“. Zertifikat “Deutsch als Fremdsprache”.
seit Sept. 1997	Vollzeitbeschäftigter Angestellter (CTA) im Arbeitskreis Prof. Paul Knochel (Sept. 1997 – Jun. 1999 an der Philipps-Universität Marburg, ab Jul. 1999 an der Ludwig-Maximilians-Universität München).